

Resultado del tratamiento hipouricemiante de la gota en ancianos

Fernando Pérez Ruiz, Ana Ruibal Escribano, Ana María Herrero Beites*
y Marcelo Calabozo Raluy

Sección de Reumatología. Hospital de Cruces. Baracaldo. *Servicio de Rehabilitación. Hospital de Gorliz. País Vasco.

Algunos autores recomiendan un abordaje conservador del tratamiento de la gota en ancianos. Sin embargo, en la bibliografía no se dispone de series publicadas al respecto.

Se han revisado los datos procedentes de una cohorte de pacientes con gota. Se seleccionó a 52 de 242 pacientes (21%) con edad igual o superior a los 70 años. Evaluamos las reducciones de urato sérico, número de ataques y tofos, el porcentaje de pacientes con urato inferior a 6 mg/dl y la variación de la función renal. Se recogieron datos sobre comorbilidad y efectos adversos previos por tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y durante el tratamiento hipouricemiante. Asimismo, se les remitió una encuesta anónima sencilla de cumplimentar. De los 49 pacientes vivos, contestaron al cuestionario 35 (71,4%), cuyos datos fueron analizados. El 87% presentaba comorbilidad. La uricemia se redujo de $8,84 \pm 1,41$ a $4,70 \pm 0,91$ mg/dl ($p < 0,001$), un 97% con cifras de urato inferiores a 6 mg/dl, y el número de ataques por paciente y año, de $3,14 \pm 1,35$ a $0,17 \pm 0,3$ ($p < 0,001$). Once de 13 (85%) de los pacientes con tofos no los tenían al final del seguimiento. El aclaramiento de creatinina pasó de 63 ± 27 a 70 ± 26 ml ($p = 0,037$). Diez pacientes habían presentado efectos adversos graves previos al tratamiento, mientras que sólo cuatro presentaron efectos adversos leves durante el tratamiento. El 66% refería encontrarse mucho mejor, el 31% mejor y sólo el 3% igual o peor. El 97% creía que su problema había sido mejor controlado desde la consulta especializada. Concluimos que la gota en ancianos, más compleja por la presencia de comorbilidad, debe ser abordada por especialistas, y los resultados, desde los puntos de vista objetivo y de los pacientes, fueron muy satisfactorios.

Palabras clave: Gota. Ancianos. Hipouricemiantes. Comorbilidad.

Correspondencia: Dr. F. Pérez Ruiz.
Sección de Reumatología. Hospital de Cruces.
Pza. de Cruces, s/n. 48903 Baracaldo. Vizcaya.
Correo electrónico: fperez@hcr. osakidetza.net

Recibido el 21-6-2001 y aceptado el 11-10-2001.

Rev Esp Reumatol 2001; 28: 321-324

Results of hypouricemic treatment of gout in the elderly

Some authors support conservative therapy in this group of patients due to the presence of concomitant conditions. Nevertheless, there are no series published on the clinical outcome of urate-lowering therapy in the elderly.

We review data from a cohort. Patients with age over 70 years were selected (52/242, 21%). The following outcome measures were studied: reduction of serum urate levels, number of gouty bouts and of tophi, percentage of patients showing mean serum urate under 6 mg/dl, and changes in clearance of creatinine. Also, data about side effects due to urate-lowering therapy or NSAIDs before rheumatologic consultation and during therapy were collected. An anonymous, simple questionnaire was sent to all patients, asking about their clinical status, utility and difficulty of rheumatologic consultation.

From 49 alive patients, 35 (71.4%) returned the questionnaire, and their charts were analyzed. Eighty-seven per cent showed comorbid conditions. Serum urate levels decreased from 8.84 ± 1.41 to 4.70 ± 0.91 mg/dl ($p < 0.001$), 97% of patients with serum urate under 6 mg/dl. The number of gouty bouts per patient and year fell from 3.14 ± 1.35 to 0.17 ± 0.3 ($p < 0.001$). Eleven out of 13 patients (85%) were cleared from tophi. Clearance of creatinine increased from 63 ± 27 to 70 ± 26 ml/min ($p = 0.037$). Ten patients had suffered severe adverse effects prior to consultation, while only 4 patients suffered mild adverse effect during therapy. Sixty-six per cent felt much better, 31% better and 3% had felt no change. Ninety-seven per cent felt that rheumatologic consultation was worthy. We conclude that gout in the elderly is probably more complex due to the presence of comorbidity, but objective and subjective outcome measures support that follow-up should be undertaken by rheumatologists.

Key words: Gout. Elderly. Gout suppressants. Comorbidity.

Introducción

Los pacientes ancianos con gota son un grupo clínicamente distinto, en cuanto a que presenta con más frecuencia comorbilidad, como insuficiencia renal o cardíaca, hipertensión y patología vascular¹⁻⁵. El tratamiento con uricosúricos está generalmente contraindicado en ancianos por su supuesta ineficacia y la alta incidencia de efectos adversos, fundamentalmente por la presencia de insuficiencia renal, tratamiento con salicilatos o diuréticos o presencia de tofos^{1,3,5}.

Sin embargo, existe una increíble ausencia de series que aborden la eficacia y los beneficios del tratamiento hipouricemiante en los ancianos⁶.

Pacientes y método

Se revisaron los datos de los pacientes con edad igual o superior a 70 años en una cohorte de 242 pacientes (1993-2000) seguidos prospectivamente en una consulta hospitalaria de artritis por microcristales. Los pacientes fueron tratados independientemente de la edad o comorbilidad que presentarían. Se indicó tratamiento con uricosúricos en pacientes con gota primaria o secundaria, con y sin tofos, salvo efectos adversos previos a los mismos, antecedentes de litiasis renal o insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min), así como a los pacientes con efectos adversos previos con alopurinol⁷. Al resto de pacientes se le prescribió alopurinol, con la excepción de aquellos sujetos con hipoexcreción renal de ácido úrico que hubiesen sido tratados previamente con dosis insuficientes de alopurinol y prefiriesen aumentar la dosis de alopurinol a cambiar a un fármaco uricosúrico. A los pacientes con ineficacia a tratamiento con un fármaco se les añadió un segundo fármaco. Las dosis de alopurinol se corrigieron según el filtrado glomerular (100 mg de alopurinol/día por cada 30 ml/min de filtrado glomerular), para evitar la acumulación de oxipurinol por reducción de la excreción renal del mismo⁸.

El objetivo del tratamiento hipouricemiante fue conseguir valores de uricemia por debajo de 6 mg/dl en pacientes sin tofos y menores de 5 mg/dl en pacientes con éstos⁹. El seguimiento se realizó entre uno y 3 meses del inicio del tratamiento y posteriormente entre 3 y 6 meses, dependiendo de la comorbilidad y la eficacia en cada paciente.

Los parámetros empleados para evaluar la eficacia fueron la reducción de los valores de uricemia (basal y media de las determinaciones durante el seguimiento), porcentaje de pacientes con valores óptimos de uricemia durante el tratamiento, reducción del número de ataques agudos de gota por paciente y año (número de ataques estimados por el paciente en el año previo al tratamiento y los comunicados por el paciente durante el seguimiento

entre los años de seguimiento), desaparición de los tofos y variación de la función renal, estimada por el aclaramiento de creatinina.

Se recogieron los datos de efectos adversos por antiinflamatorios no esteroides (AINE) o fármacos hipouricemiantes antes de la valoración en reumatología, así como los efectos adversos observados durante el tratamiento y la presencia de condiciones asociadas (hipertensión/enfermedad vascular, insuficiencia renal, definida como aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min, cardiopatía, diabetes, tratamiento con fármacos diuréticos o anticoagulantes).

Por otra parte, se remitió por correo a los pacientes un cuestionario sencillo y anónimo, dada su edad, en el que se les preguntaba: *a)* situación clínica actual (mucho mejor, mejor, igual o peor) comparada con la percibida antes del tratamiento; *b)* su parecer sobre si la consulta especializada presenta ventajas o inconvenientes; *c)* percepción sobre si su situación es mejor desde que le trata un especialista, y *d)* observaciones.

Resultados

De los 242 pacientes de la cohorte (diciembre de 2000), 52 (21%) tenían una edad igual o superior a 70 años. Se tenía constancia del fallecimiento de 3 pacientes (dos por cardiopatía isquémica y uno por suicidio tras diagnosticarse una neoplasia). Se remitió el cuestionario a los 49 restantes, y contestaron 35 de 49 (71,4%). Los datos de estos 35 pacientes se extrajeron del protocolo de seguimiento de la consulta de gota.

La edad media \pm desviación estándar (DE) era de 77 ± 6 años (límites, 70-93), el tiempo de evolución de la gota era de $8,1 \pm 4,8$ años y 13 de 35 (37%) presentaban tofos en la exploración física. Presentaban comorbilidad 30 de 35 (86%): vascular 22 de 35 (63%), insuficiencia renal 25 de 35 (71%); cardiopatía 14 de 35 (40%); diabetes 8 de 35 (23%), y neumopatía 8 de 35 (23%). El 45,7% (16/35) recibía diuréticos y el 22,8% (8/35), acenocumarol como anticoagulante.

A 34 de 35 pacientes se le pautó 0,5-1 mg de colchicina como profilaxis de los ataques hasta que permanecían 3 meses sin ataque ni auras. El tratamiento hipouricemiante prescrito fue alopurinol en monoterapia a 13 pacientes (37%), con una dosis media de 223 ± 78 mg/día (dosis corregida por filtrado glomerular de 346 ± 135 mg/día por dl de filtrado glomerular), benzobromarona o benziodarona a 18 pacientes (51,5%), con una dosis media de 80 ± 23 mg/día y a 4 pacientes (11,5%) tratamiento combinado con alopurinol y benzobromarona, con dosis de 225 ± 86 mg/día (dosis corregida 384 ± 209 mg/día por dl de filtrado glomerular) y 62 ± 25 mg/día, respectivamente. El tiempo medio de seguimiento fue de 35 ± 19 meses (límites, 12-91).

La reducción de urato en plasma fue de una cifra media basal de $8,84 \pm 1,41$ mg/dl a una media del promedio durante el seguimiento de $4,70 \pm 0,91$ mg/dl ($p < 0,001$) y 34 de 35 (97%) de los pacientes evidenciaron cifras medias de urato por debajo de 6 mg/dl durante el seguimiento. El número de ataques de gota se redujo de $3,14 \pm 1,35$ por paciente el año previo (límites, 2-7/año) al tratamiento a $0,17 \pm 0,30$ ataques por paciente y año durante el seguimiento (límites, 0-2/año; $p < 0,001$) y un 63% de los pacientes no tuvo ataques durante todo el seguimiento tras instaurarse tratamiento profiláctico e hipouricemiante. Los tofos habían desaparecido durante el seguimiento en 11 de 13 casos (84,6%). La monitorización de la función renal mostró que, partiendo de un aclaramiento de creatinina medio de 63 ± 27 ml/min, al final del seguimiento la media ascendía hasta 70 ± 26 ml/min ($p = 0,037$).

De los 35 pacientes, 10 (28,6%) habían presentado efectos adversos previos por tratamiento de la gota: tres efectos adversos con alopurinol (uno exantema y fiebre y dos alteración de enzimas hepáticas) tomando dosis elevadas (300 mg/día, dosis corregida por función renal entre 750 y 900 mg/día por dl de filtrado glomerular), 3 un episodio de hemorragia digestiva alta no complicada; tres fracaso renal agudo, y uno hemorragia subaracnoidea por empleo de indometacina y acenocumarol. Durante el tratamiento, cuatro de 35 presentaron efectos adversos leves: un paciente hipotiroidismo asintomático por benziodarona, que se sustituyó por benzobromarona, dos diarrea por benzobromarona asociada a colchicina (en uno persistió a pesar de la retirada de la colchicina, que se sustituyó por alopurinol) y uno exantema por alopurinol, que se cambió por benzobromarona.

El cuestionario de evaluación mostró que 34 de 35 pacientes referían mejoría: 23 de 35 (66%) mucho mejor, 11 de 35 (31%) mejor, y sólo un paciente refería no haber mejorado. El 97% (34/35) consideraba que merecía la pena el seguimiento (revisiones periódicas con pruebas de función renal largas y visita hospitalaria) y todos que creían que el tratamiento por un especialista era mejor. Anecdóticamente, nueve (20%) de los pacientes añadieron su agradecimiento personal por la atención recibida en la consulta y nadie realizó observaciones negativas, a pesar de ser una encuesta anónima.

Discusión

La gota en los ancianos puede, de hecho, considerarse como una entidad con particularidades⁴, ya que con más frecuencia es secundaria¹⁻⁵ a insuficiencia renal, asociada o no al empleo de diuréticos¹⁰⁻¹³, afecta por igual a varones y a mujeres¹¹⁻¹³, puede ser poliarticular¹³ y tofácea^{12,13} y aparece con mayor frecuencia asociada a artrosis^{12,14}. En una se-

rie de 41 pacientes con ataques agudos de gota durante la hospitalización², el 84% era mayor de 65 años, el 34% presentó fiebre por el ataque de gota, un 32% tenía antecedentes de úlcus, un 24% de hipertensión, un 27% recibía diuréticos, el 31% padecía insuficiencia cardíaca, el 75% insuficiencia renal y el 24% recibía anticoagulantes orales.

Por tanto, debemos tener en cuenta los riesgos y los beneficios del tratamiento hipouricemiante en ancianos¹⁵: la opción de tratar sólo los ataques agudos de gota no parece tener una relación coste/eficacia buena si los pacientes tienen dos o más ataques al año¹⁶, criterio que cumplían todos nuestros pacientes, y más aun si tenemos en cuenta el riesgo de toxicidad inducida por AINE o colchicina en estos pacientes¹⁻⁵, ya que la cinética de los fármacos empleados para el tratamiento de la gota puede alterarse en los ancianos. Los AINE, además, son causa de alteración de las cifras de presión arterial, pueden agravar una insuficiencia renal preexistente y desencadenar insuficiencia cardíaca^{1,2,5,17}.

En la otra cara de la moneda se encuentra el tratamiento hipouricemiante: sus beneficios son la reducción y desaparición de los ataques agudos y, por tanto, de la necesidad de tratamiento con AINE, lo que se ha asociado con una mejoría de la función renal, especialmente en pacientes con factores de riesgo vascular¹⁸. Los fármacos hipouricemiantes no están exentos de riesgo de producir efectos adversos. La farmacocinética del alopurinol se altera en los ancianos en relación con el descenso de la función renal, con el riesgo de acumulación de su metabolito activo, el oxipurinol¹⁹. La guía clásica para evitar la toxicidad por alopurinol es corregir la dosis por la función renal⁸. Nuestros pacientes tratados con monoterapia con alopurinol recibieron dosis cercanas a 300 mg/dl de filtrado. Esta dosis era algo superior en pacientes con terapia combinada por el hecho de que los uricosúricos favorecen la excreción renal de urato y también de oxipurinol²⁰, por lo que el empleo de dosis ligeramente superiores no plantea problemas en la práctica clínica. Recientemente, se ha publicado un aumento de la incidencia de cataratas en ancianos tratados con alopurinol durante 3 años o más²¹. En un estudio, el empleo de diuréticos disminuyó escasamente la eficacia del alopurinol⁶, al contrario que en los pacientes con benzobromarona^{6,20}. La presencia de insuficiencia renal moderada parece disminuir la eficacia de la benzobromarona²⁰, pero rara vez se requieren dosis superiores a 150 mg/día⁶.

El hecho de que los fármacos uricosúricos disponibles en los EE.UU. (probenecid y sulfipirazona) sean poco eficaces en presencia de insuficiencia renal moderada o grave, al contrario que los benzofuranos, lleva a los expertos locales a recomendar como tratamiento de elección el alopurinol^{1,3,5}. Sin embargo, en los últimos años, incluso los autores

anglosajones refieren la posibilidad de emplear benzofuranos en aquellos países, especialmente de la Unión Europea, donde estén disponibles^{3,22,23}.

Los resultados en nuestros pacientes pueden considerarse excelentes, dada la reducción significativa de ataques agudos y de la presencia de tofos, reflejo del buen control de los valores de uricemia durante el tratamiento. Asimismo, los pacientes creían que habían mejorado significativamente. Un hecho interesante es que creyeran mayoritariamente la utilidad del seguimiento especializado. Sobre todo a pesar de la protocolización a la que se les somete, como las pruebas de función renal largas, que suponen la recogida de orina de 24 h y su traslado, a menudo dificultoso, hasta la consulta en un centro hospitalario. Asimismo, creen que el tratamiento es más eficaz cuando lo controla el especialista. Esta percepción corrobora los datos publicados en series estadounidenses, en los que un número significativo de pacientes (hasta el 70%) no controlan sus cifras de urato y siguen sufriendo ataques de gota una vez evaluados por el reumatólogo y seguidos por su médico de familia²⁴⁻²⁶. Esta delegación en el tratamiento de la gota ha sido criticada²⁷, actitud apoyada por figuras de prestigio en este campo²⁸⁻³⁰.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento a la Sociedad Española de Reumatología, por permitir que los resultados preliminares de este estudio se presentaran en el Congreso Nacional del 2001 en Madrid. A las Srtas. Idiondo y Villalaín, a la Sra. López de Santamaría su excelente asistencia administrativa, a los médicos del servicio de urgencias que nos remiten estos pacientes y al Dr. Alonso Ruiz, jefe de la Sección de Reumatología, por su permanente apoyo.

Bibliografía

- González EB, Miller SB, Agudelo CA. Optimal management of gout in older patients. *Drugs Ageing* 1994; 4: 128-134.
- Ho G, DeNuccio M. Gout and pseudogout in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2787-2790.
- Fam AG. Gout in the elderly. Clinical presentation and treatment. *Drugs Ageing* 1998; 13: 229-243.
- Borg EJT, Rasker JJ. Gout in the elderly, a separate entity? *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 72-76.
- Campbell SM. Gout: how presentation, diagnosis and treatment differ in the elderly. *Geriatrics* 1988; 43: 71-77.
- Pérez-Ruiz F, Calabozo M, Fernández-López MJ, Herrero-Beites A, Ruiz-Lucea E, García Erauskin G et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment. An open, randomized, actively controlled study. *J Clin Rheumatol* 1999; 5: 49-55.
- Pérez-Ruiz F, Calabozo M, Alonso-Ruiz A. Tratamiento de la gota crónica. Una nueva aproximación a un antiguo problema. *Rev Esp Reumatol* 1999; 26: 21-25.
- Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 1984; 76: 47-56.
- Pérez-Ruiz F, Calabozo M, Alonso-Ruiz A, Herrero-Beites A, Duruelo J. Influence of urate-lowering therapy on the rapidity of resolution of tophi in chronic gout [resumen]. *Arthritis Rheum* 1999; 47 (Supl): S172.
- Scott JT, Higgins CS. Diuretic induced gout: a multifactorial condition. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 259-261.
- McFarlane DG, Dieppe P. Diuretic induced gout in elderly women. *Br J Rheumatol* 1985; 24: 155-157.
- Puig JG, Michan A, Jiménez ML, Pérez de Ayala C, Mateos FA, Capitán CF et al. Female gout. Clinical spectrum and uric acid metabolism. *Arch Intern Med* 1991; 151: 726-732.
- Hadler NM, Frack WA, Bress NM, Robinson DR. Acute polyarticular gout. *Am J Med* 1974; 56: 715-719.
- Fam AG, Stein J, Rubenstein J. Gouty arthritis in nodal osteoarthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 684-689.
- Gonaghan PG, Day RO. Risks and benefits of drugs used in the management of gout. *Drug Safety* 1994; 11: 252-258.
- Bosi Ferraz M, O'Brien B. A cost effectiveness analysis of urate lowering drugs in nontophaceous recurrent gouty arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 908-914.
- Pérez-Ruiz F, González Mielgo FJ, Herrero-Beites A. Optimization of the treatment of acute gout. *Biodrugs* 2000; 13: 45-23.
- Pérez-Ruiz F, Calabozo M, Herrero-Beites AM, García-Erauskin G, Pijoan JL. Improvement of renal function in patients with chronic gout after proper control of hyperuricemia and gouty bouts. *Nephron* 2000; 86: 287-291.
- Turnheim K, Krivanek P, Oberbauer R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol in elderly and young subjects. *Br J Pharmacol* 1999; 48: 501-509.
- Heel RC, Brogden NR, Speight TM, Avery GS. Benzbromarone: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in gout and hyperuricemia. *Drugs* 1977; 14: 349-366.
- Garbe E, Suissa S, LeLoirer J. Exposure to allopurinol and the risk of cataract extraction in elderly patients. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1652-1656.
- Agudelo CA, Wise CM. Arthritis por microcristales en el anciano. *Rheum Dis Clin North Am* (ed. esp.) 2000; 2: 551-571.
- McGill NW. Gout and other crystal-associated arthropathies. *Baillieres's Clin Rheumatol* 2000; 14: 445-460.
- Schlesinger N, Baker DG, Schumacher HR Jr. Serum urate during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 2265-2266.
- Beutler A, Schlesinger N, Baker DG, Hoffman BI, Schumacher HR Jr. Allopurinol may have a protective effect against acute gouty arthritis independent from its hypouricemic action [resumen]. *Arthritis Rheum* 1996; 39 (Supl): S86.
- Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M, Beutler A, Rull M, Eisner E et al. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? *J Rheumatol* 2001; 28: 577-580.
- Pérez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Herrero-Beites A. Controlling hyperuricemia. *J Rheumatol* 1998; 25: 2478.
- Schlesinger N, Beutler A, Schumacher HR Jr. Reply to the letter of Perez-Ruiz et al. *J Rheumatol* 1998; 25: 2478.
- Simkin PA. The treatment of hyperuricemia: allopurinol and beyond. *J Clin Rheumatol* 1999; 5: 45-46.
- Pascual E. Management of crystal arthritis. *Rheumatology* 1999; 38: 912-916.