



# GOTA Y CORTICOSTEROIDES: LUCES Y SOMBRAS

JOANA ATXOTEGI<sup>a</sup>, BELÉN ÁLVAREZ<sup>a</sup>, JONE CAPETILLO<sup>b</sup> Y FERNANDO PÉREZ-RUIZ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Sección de Reumatología. Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaya. España.

<sup>b</sup>Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaya. España.

## RESUMEN

La gota aguda se trata con colchicina y antiinflamatorios no esteroideos. No obstante, en ocasiones estos fármacos están contraindicados. Los glucocorticoides y la corticotropina (ACTH) pueden ser una alternativa atractiva en el tratamiento de la gota aguda.

En este artículo se revisa el papel de los glucocorticoides y de la ACTH en el tratamiento de la crisis aguda de gota.

**Palabras clave:** Gota. Glucocorticoides. ACTH.

## ABSTRACT

Gout is usually treated with colchicine and non steroidal antiinflammatory drugs. However occasionally these drugs are contraindicated. Corticosteroids and ACTH hormone may be an attractive alternative in the treatment of acute gout.

In the present paper we reviewed the role of corticosteroids and ACTH hormone in the treatment of acute gout.

**Key words:** Gout. Corticosteroids. ACTH.

Las recomendaciones EULAR sugieren como tratamiento de elección en el ataque agudo de gota la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o la colchicina, si bien las pautas posológicas no quedan definidas en estas recomendaciones, y se comenta además el riesgo de frecuentes efectos adversos con dosis altas de colchicina<sup>1</sup>. De hecho, los AINE son los preferidos por los clínicos como fármacos de primera línea, porque son generalmente bien tolerados y poseen unos efectos terapéuticos más predecibles que los de la colchicina<sup>2</sup>.

Sin embargo, debido al aumento de la esperanza de vida y a la alta prevalencia de la gota en nuestro entorno (del 0,5% en la población adulta de países desarrollados y hasta el 5% en pacientes ancianos)<sup>3</sup>, podemos encontrar en nuestra práctica clínica diaria situaciones en las que la prescripción de AINE y colchicina está contraindicada, al menos de forma relativa. Factores de comorbilidad como la insuficiencia renal o cardíaca, la hipertensión arterial o el riesgo de gastropatía o enteropatía inducidas por el consumo de AINE o colchicina pueden dificultar el tratamiento farmacológico del ataque agudo de gota, especialmente en los ancianos<sup>3</sup>.

Por todo ello, los glucocorticoides y la corticotropina (ACTH) pueden convertirse en ocasiones en alternativas atractivas para el tratamiento del ataque agudo de gota. La eficacia de los corticosteroides para el tratamiento de procesos inflamatorios agudos puede aportar luz en los casos en que los tratamientos convencionales estén contraindicados o comporten riesgos elevados, pero hemos de tener en cuenta que toda luz genera sombras.

## LAS LUCES

Los corticosteroides han sido fármacos de eficacia empíricamente observada en el tratamiento de los ataques agudos de gota desde hace más de medio siglo. Aunque no existen estudios de calidad sobre la utilización de los glucocorticoides para el tratamiento del ataque agudo de gota, hay estudios que analizan la eficacia de forma casi experimental<sup>6,9,11-14</sup>.

Algunos autores sugerían la prescripción de glucocorticoides en casos de ataques gotosos graves con mala respuesta clínica a tratamientos convencionales o ante la presencia de contraindicaciones para el



uso de AINE o colchicina<sup>4</sup>. Sin embargo, autores prestigiosos desacreditaban su uso para el tratamiento del episodio agudo de gota. Kelley et al<sup>5</sup> no recomendaba el uso de corticosteroides sistémicos en el ataque agudo de gota por temor a probables efectos adversos y al supuesto incremento del riesgo de inducir nuevos brotes agudos tras su retirada. Por ello, los corticosteroides fueron “más proscritos que prescritos” para tratar el ataque agudo de gota.

Dado que tanto el empleo de los corticosteroides como de la ACTH es un hecho en la práctica clínica diaria, hemos revisado la literatura más significativa al respecto, en un intento de obtener conclusiones aceptables para la práctica clínica y que aporten cierta objetividad a las pautas habitualmente empleadas (tabla 1).

## Estudios no comparativos

### Glucocorticoides

Fernández et al<sup>6</sup> trataron, mediante inyección intraarticular de acetónido de triamcinolona (TC), a 19 pacientes con 20 ataques monoarticulares agudos de gota. Se administraron 10 mg de TC intraarticular en rodillas y 8 mg en pequeñas articulaciones, observándose en el 55% de los casos una resolución completa en las primeras 24 h y en el 45% en las primeras 48 h. No se observaron efectos adversos. Los autores concluyen que pequeñas dosis de glucocorticoides intraarticulares resultan eficaces en el control de la artritis gotosa aguda, sugiriendo además que podría asociarse a una menor morbilidad y a una probable menor supresión del eje hipotálamo-hipofisario.

### Corticotropina

Hay que aclarar que la ACTH empleada en los estudios referidos en este texto es la comercializada en Estados Unidos, con una vida media corta. En España se dispone de tetracosáctido en forma depot y dosis de 1 mg (Nuvacten Depot<sup>®</sup>) para inyección por la vía intramuscular. Su vida media es de unas 72 h. Requiere refrigeración para su estabilidad. Sus indicaciones son “procesos susceptibles de ser tratados con corticosteroides”.

Wolfson et al<sup>7</sup> fueron los pioneros en el uso empírico de la ACTH en el tratamiento de la gota aguda,

Tabla 1> Posibles indicaciones para el uso de corticosteroides en el tratamiento de la artritis gotosa aguda

Condiciones de comorbilidad médica
Fallo cardíaco, hipertensión
Insuficiencia renal
Úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal
Insuficiencia hepática
Alcoholismo crónico
Anticoagulantes, diátesis hemorrágica
Edad avanzada con comorbilidad múltiple o farmacoterapia compleja
Estado posquirúrgico
Hipersensibilidad a AINE
Ataques graves refractarios a AINE y colchicina
AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

ya en la cuarta década del siglo pasado. Por entonces, el motivo de dicha prescripción era la supuesta existencia de un déficit de glucocorticoides, que precipitaba la aparición de brotes de artritis gotosa aguda. El estímulo de la ACTH sobre la corteza adrenal compensaría dicho déficit, resolviéndose así el episodio agudo. No es hasta recientemente cuando un estudio de diseño experimental en animales ha demostrado que la ACTH intraarticular inhibía el proceso inflamatorio inducido por cristales de urato por un mecanismo independiente de la secreción endógena de cortisol. Los autores observaron que la ACTH actúa en los receptores tipo 3 de melanotonina de los polimorfonucleares, induciendo un intenso efecto antiinflamatorio, que era independiente de los valores de cortisol en plasma<sup>8</sup>.

## Estudios comparativos

Diversos estudios comparan la eficacia de los glucocorticoides frente a los AINE y a la ACTH (tabla 2). Si bien la eficacia parece ser similar en todas las ramas de tratamiento, el empleo de glucocorticoides se asocia a un menor número de efectos adversos.

### Corticoides frente a AINE

Alloway et al<sup>9</sup> evaluaron la eficacia del acetónido de TC por la vía intramuscular, comparado con la de la indometacina (IND) por la vía oral. En un estudio prospectivo, abierto y no aleatorizado, 27 pa-

Tabla 2> Resumen de estudios sobre la eficacia de los glucocorticoides

Referencia bibliográfica	Diseño	N	Tiempo	Fármaco	Dosis	Vía	Medidas de desenlace	Conclusiones
6	P/NC/Ab	19	2 días	TC (N = 20)	8-10 mg	IA	EAV PCR	Eficaz Seguro
9	P/C/Nal/ Ab	27	30 días	TC (N = ¿?)	60 mg (en contra- indicación de AINE)	IM	Resolución completa	TC tan seguro y eficaz como IND
				IND (N = ¿?)	150 mg/día	PO	N.º artic. activas  Recidiva Seguridad	Resolución de síntomas más rápida con TC
11	P/C/Al/ Ab	76	1 año	ACTH (N = 36)	40 U	IM	Alivio del dolor	ACTH más rápida en eficacia
				IND (N = 40)	200 mg/día	PO	Efectos adversos	
12	P/C/Nal/ Ab	27	6 días	BM (N = 10)	7 mg	IM	Mejoría subjetiva	Única dosis de GC es eficaz y segura en pacientes con factores de riesgo o intolerancia a AINE
				6-MP (N = 7)	125 mg	IV	Tumefacción	
				Diclofenaco (N = 10)	150 mg	PO	PCR Seguridad	
13	R	38	14 días	ACTH	40-80 U	IV	Duración de síntomas	ACTH es segura y eficaz en pacientes con comorbilidad asociada
						IM SC	Eficacia Seguridad	
14	P/C/Al/ Ab	31	30 días	ACTH (N = 15)	40 U	IM	Resolución total	Ambos grupos, resolución en 8 días TC menor número de recidivas y de retratamientos Seguros
				TC (N = 16)	60 mg	IM	Seguridad  Recidiva	

Diseño: P: prospectivo; C: controlado; NC: no controlado; AB: abierto; Nal: no aleatorizado; Al: aleatorizado.

Vías de administración: PO: oral; IM: intramuscular; IV: intravenosa; IA: intraarticular.

Medidas de desenlace: EAV: escala analógica visual de dolor; PCR: proteína C reactiva.

Fármacos: TC: triamcinolona, acetónido; 6-MP: 6-metil-prednisolona; IND: indometacina.

cientes recibieron 50 mg/12 h de IND (pacientes sin contraindicación de prescripción de AINE) o 60 mg/24 h de TC (pacientes con contraindicación de AINE). Tras un seguimiento de 30 días, la resolución de los síntomas –medida de desenlace– se consiguió en una media de 8 días en el caso de la IND, y de 7 en el del TC. No hubo efectos adversos ni recaídas, y se concluyó que los corticoides resultan útiles en el tratamiento agudo de la gota, incluso en situaciones de contraindicación de AINE. Una crítica al estudio, inherente a su diseño, es que los ataques agudos de gota se resuelven mayoritariamente en un período de 7 días, por lo que la media del tiempo de resolución es similar al esperado sin tratamiento. Los diseños para evaluar la respuesta a AINE en ataques agudos de gota precisan obtener datos de medidas de desenlace a más corto

plazo<sup>10</sup>. Este estudio doble ciego, aleatorizado y comparativo entre indometacina y etoricoxib<sup>10</sup> a corto plazo mostró un porcentaje considerable de efectos adversos con indometacina y menor con etoricoxib, lo que contrasta con la ausencia de efectos adversos recogidos en la serie de Alloway, presumiblemente por no ser un ensayo clínico<sup>9</sup>.

#### *Corticotropina frente a antiinflamatorios no esteroideos*

Axelrod y Preston<sup>11</sup> realizaron un estudio abierto no aleatorizado en el que se comparaba la eficacia de la ACTH por la vía parenteral frente a la IND por vía oral en la gota aguda. Cien pacientes varones con gota fueron asignados alternativamente a uno de los

dos brazos de tratamiento. Setenta y seis pacientes completaron el estudio en un plazo de un año: 36 recibieron 40 unidades de ACTH intramuscular y 40 pacientes IND 200 mg/día divididos en 4 tomas por la vía oral. El grupo asignado a ACTH mostró una media de tiempo hasta el inicio de la mejoría clínica de  $3 \pm 1$  h en ausencia de efectos adversos significativos, mientras que en el grupo IND la media hasta el inicio de la mejoría fue de  $24 \pm 10$  h, observándose en esta rama de tratamiento una mayor frecuencia de efectos adversos, como dispepsia o cefalea.

En un último estudio<sup>12</sup> se describe una intervención en 27 pacientes con gota aguda, sin que se apreciaran diferencias en la eficacia del tratamiento con diclofenaco, 150 mg/día por vía oral (en 3 tomas) o con 6-metilprednisolona, 125 mg en dosis única por la vía intravenosa, o betametasona, 7 mg en dosis única por vía intramuscular. Sus conclusiones fueron que la eficacia no difería en las distintas ramas de tratamiento, si bien la rapidez del inicio del efecto terapéutico era mayor en los pacientes asignados a la vía parenteral.

#### *Corticotropina frente a corticoides*

Ritter et al<sup>13</sup> administraron 40 u 80 unidades de ACTH por la vía intramuscular a 38 pacientes que presentaban una contraindicación a la prescripción de AINE y ataques agudos de gota oseudogota. Obtuvieron una resolución del 97% en los ataques de gota y del 100% en los de pseudogota, con mínimos efectos adversos y clínicamente no significativos (hipopotasemia, hiperglucemia, retención hidrosalina, brote tras la suspensión de ACTH) y una resolución completa del cuadro agudo en 4,2 días en los casos de pseudogota y de 5,5 días en los casos de ataque agudo de gota.

Para evaluar la mejor terapia alternativa en la artritis gotosa aguda cuando los AINE o la colchicina están contraindicados, Siegel et al<sup>14</sup> realizaron un estudio comparativo, abierto y aleatorizado entre ACTH y TC intramuscular, para lo cual trataron prospectivamente a 31 pacientes con ataque agudo de gota de menos de 5 días de evolución, con 40 unidades de ACTH o 60 mg de TC. Se valoraron parámetros como la persistencia de síntomas, la necesidad de nuevas dosis y los rebotes. El episodio agudo se resolvió de forma completa y sin efectos adversos en ambos grupos. Aun así, hubo que

instaurar re-tratamiento en el 73% del grupo aleatorizado a recibir ACTH y en el 31% del grupo aleatorizado a recibir TC. Además, 2 pacientes pasaron a formar parte del grupo de TC por recaídas. Se concluyó que ambos tratamientos fueron eficaces y seguros, pero que la terapia con TC conlleva menor número de recaídas. Una crítica al estudio es que se comparaban fármacos de vida media muy corta (ACTH) y de vida media larga (TC), por lo que los resultados son hasta cierto punto predecibles y favorecen el empleo de corticoides de depósito para el tratamiento del ataque agudo de gota.

#### **LAS SOMBRAS**

Los ancianos representan a una población de pacientes con una mayor frecuencia de comorbilidad cardiovascular y con mayor riesgo de presentar patología gastrointestinal inducida por AINE. Asimismo, la mayor prevalencia de diabetes puede predisponer a un mayor riesgo de sobreinfección de un proceso inflamatorio articular agudo<sup>15</sup>.

Por otro lado, la gota puede suponer un problema importante en pacientes receptores de trasplante que están siendo tratados con inmunosupresores<sup>16</sup>. Cerca del 80% de los tratados con ciclosporina presentan hiperuricemia, y el 10% pueden desarrollar gota. La insuficiencia renal habitualmente limita, por el riesgo de una mayor toxicidad, el uso tanto de los AINE como de la colchicina, por lo que éstos deben ser utilizados con precaución en pacientes trasplantados con gota<sup>16</sup>. La ACTH puede ser útil incluso en pacientes trasplantados que reciben dosis de mantenimiento de corticosteroides.

A pesar de que los glucocorticoides son una alternativa útil en pacientes de riesgo, no hay que olvidar que no están exentos de complicaciones. La administración de corticosteroides por vía oral o parenteral en pacientes diabéticos puede favorecer la descompensación glucémica. Además, su uso requiere un diagnóstico de certeza de ausencia de infección. La sospecha de infección articular o de focos infecciosos a distancia contraindicarían el tratamiento con corticosteroides por cualquier vía. La presencia de anticoagulación con acenocumarol puede limitar también el empleo de la vía intramuscular.

El riesgo de abuso de los glucocorticoides por vía oral puede favorecer el mal cumplimiento del tra-

tamiento hipouricemiante y la autoprescripción de corticosteroides de forma intermitente o prolongada. Por ello, la EULAR Task Force for Gout aconseja la prescripción de corticosteroides por vía oral<sup>1</sup>. De hecho, se han descrito casos graves de gota tofácea con presencia de tofos intradérmicos generalizados. En este estudio de casos y controles publicado por Vázquez-Mellado et al<sup>17</sup> se observó que la insuficiencia renal y la prescripción oral crónica de corticosteroides se asociaron con el desarrollo de tofos intradérmicos además de con otras de las complicaciones típicas del uso crónico de los corticosteroides. De ahí que se recomiende utilizar pautas cortas de corticosteroides orales en ataques agudos de gota.

## CONCLUSIONES

Aunque en general se recomienda que los fármacos de primera línea para tratar el ataque agudo de

gota sean los AINE o la colchicina, el tratamiento con corticosteroides o ACTH puede ser una alternativa eficaz, aunque no exenta de riesgos.

Los glucocorticoides son fármacos de eficacia probada desde hace más de medio siglo, bien por vía oral, parenteral o intraarticular. El acetónido de triamcinolona, otras preparaciones de corticosteroides de depósito y la ACTH depot mostrarían un perfil farmacocinético más adecuado a la hora de evitar recidivas precoces.

En pacientes anticoagulados o con patología renal o gastrointestinal concomitante, los corticosteroides y la ACTH merecen ser considerados como una buena alternativa a los AINE. En los casos de diabetes mellitus hay que ser más cautelosos con la administración por vías sistémicas, y la vía intraarticular es una posibilidad para considerar, si bien descartando la presencia de infección concomitante.

## Bibliografía

- Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1312-24.
- George TM, Mandell BT. Individualizing the treatment of gout. *Cleve Clin J Med*. 1996;63:150-5.
- Pérez-Ruiz F, González-Mielgo FJ, Herrero-Beites AM. Optimization of the treatment of acute gout. *Biodrugs*. 2000;13:415-23.
- Henry D, Page J, Whyte I, Nanra R, Hall C. Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects: results of a case-control study. *Br J Pharmacol*. 1997;44:85-90.
- Kelley WN, Fox IH, Patella TD. Gout and related disorders of purine metabolism. En: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, et al, editors. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia, PA: Saunders; 1989. p. 1430.
- Fernández C, Noguera R, González JA, Pascual E. Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolone acetonide. *J Rheumatol*. 1999;26:2285-6.
- Wolfson WQ, Cohn C, Levine R. Rapid treatment of acute gouty arthritis by concurrent administration of primary adrenocorticotropic hormone (ACTH) and colchicine. *J Lab Clin Med*. 1949;34:1766.
- Getting SJ, Christian HC, Flower RJ, Perretti M. Activation of melanocortin type 3 receptor as a molecular mechanism for adrenocorticotropic hormone efficacy in gouty arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2765-75.
- Alloway JA, Moriarty MJ, Hoogland YT, Nashel DJ. Comparison of triamcinolone acetonide with indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *J Rheumatol*. 1993;20:111-3.
- Goldfinger SE. Treatment of gout. *N Engl J Med*. 1971;285:1303-6.
- Axelrod D, Preston S. Comparison of parenteral adrenocorticotropic hormone with oral indomethacin in the treatment of acute gout. *Arthritis Rheum*. 1988;31:803-5.
- Werlen D, Gabay C, Vischer TL. Corticosteroid therapy for the treatment of acute attacks of crystal-induced arthritis: an effective alternative to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Rhum Engl Ed*. 1996;63:248-54.
- Ritter J, Dubin Kerr L, Valeriano-Marcet J, Spiera H. ACTH revisited: Effective treatment for acute crystal induced synovitis in patients with multiple medical problems. *J Rheumatol*. 1994;21:696-9.
- Siegel LB, Alloway JA, Nashel DJ. Comparison of adrenocorticotropic hormone and triamcinolone acetonide in the treatment of acute gouty arthritis. *J Rheumatol*. 1994;21:1325-7.
- Shah K, Apear J, Nathanson LA, McCauley J, Edlow JA. Does the presence of crystal arthritis rule out septic arthritis? *J Emerg Med*. 2007;32:23-6.
- Simkin PA, Gardner G. Colchicine use in cyclosporine treated transplant recipients: How little is too much? *J Rheumatol*. 2000;27:1334-7.
- Vázquez-Mellado J, Cuan A, Magaña M, Pineda C, Cazarín J, Pacheco-Tena C, et al. Intraarticular tophi in gout. A case-control study. *J Rheumatol*. 1999;26:136-40.