

GOTA: NUEVAS PERSPECTIVAS Y ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Maldonado G¹, Moreno M², Vallejo C³, Ríos C^{1,4}

¹Universidad Espíritu Santo, ²Hospital Luis Vernaza, ³Pontificia Universidad Católica del Ecuador⁴, Centro de Reumatología y Rehabilitación - CERER

RESUMEN

Resumen: La gota es una enfermedad inflamatoria inducida por depósito de cristales de urato monosódico en el líquido sinovial y otros tejidos. En pacientes con sospecha de gota, el diagnóstico se debe confirmar examinando el líquido sinovial o el aspirado de tofo para cristales de urato monosódico. La gestión debe adaptarse a la etapa de la enfermedad y las enfermedades coexistentes, siendo el objetivo de esta revisión es presentar nuevas perspectivas y alternativas terapéuticas en esta entidad.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo

Recibido: 18/jun/2017

Aceptado: 4/jul/2017

On-line:

Palabras clave:

Gota, hiperuricemia, Ecuador.

ARTICLE INFORMATION

Article history:

Received: 18/jun/2017

Accepted: 4/jul/2017

On-line:

Keywords:

Gout, hyperuricemia, Ecuador.

ABSTRACT

Gout is an inflammatory disease induced by the deposition of monosodium urate crystals in synovial fluid and other tissues. In patients with suspected gout, the diagnosis should be confirmed by examining synovial fluid or tofo aspirate for monosodium urate crystals. The management must adapt to the stage of the disease and coexisting diseases, being the objective of this review is to present new perspectives and therapeutic alternatives in this entity.

INTRODUCCIÓN

La gota es una enfermedad inflamatoria inducida por depósito de cristales de urato monosódico en el líquido sinovial y otros tejidos. Asociado a niveles elevados de ácido úrico por encima de 6.8mg/dL (404µmol/L)¹, sin embargo, no es necesario para causar sintomatología, Champion y col. demostraron esta tendencia, en la cual aproximadamente el 22% de los sujetos con hiperuricemia desarrollaron episodios gotosos durante un período de 5 años².

Múltiples factores de riesgo están asociados con el desarrollo de la hiperuricemia, puede ser causada por una alteración absoluta³ o relativa de la excreción renal de ácido úrico, la producción excesiva de ácido úrico y/o el consumo excesivo de alimentos purificados que se metabolizan a uratos, esto debido a la falta de uricasa, una enzima necesaria para la conversión del urato en alantoína soluble como producto final del metabolismo de purinas⁴.

Epidemiología y factores de riesgo

El impacto anual de pacientes con gotas es evaluado mediante los años de vida saludables perdidos por cada 100.000 personas a causa de gota en América Latina y el Caribe, desde 1990 este número ha aumentado en un 47.5% en un promedio de 2.1% anual, además el porcentaje de años de vida saludables perdidos por factores de riesgo atribuidos es del 26.7%⁵.

Para los hombres, la carga de salud de la gota en América Latina y el Caribe alcanza su punto máximo a los 80 años, y afecta a la tasa más baja a los 15-19 años. (Figura 1)⁵.

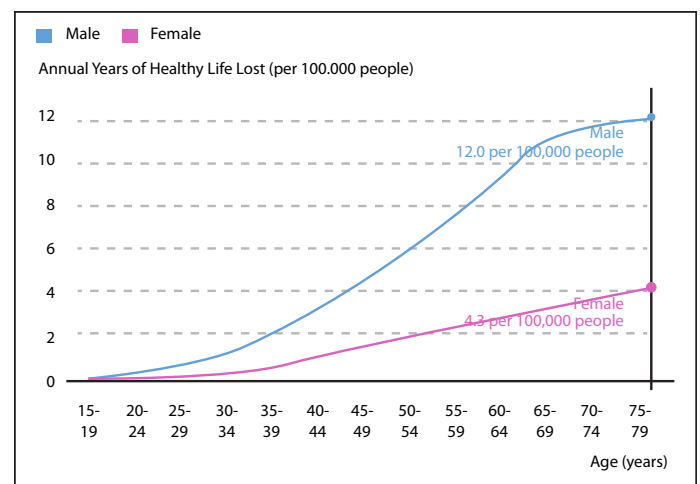


Figura 1: Gota en Latinoamérica y el Caribe por sexo.

Dentro de las enfermedades que comprometen al sistema musculoesquelético, la gota es considerada como la quinta enfermedad más debilitante, siendo los dolores de tejidos blandos la causa número uno; durante los años la tendencia de gota se ha incrementado en un 48% desde el año 1990 al 2013, afectando a 1,5 por 100,000 personas⁵.

Dentro de los factores que están asociados con la hiperuri-

emia y gota incluyen la resistencia a la insulina, síndrome metabólico, obesidad, insuficiencia renal, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva y trasplante de órganos por el uso de inmunosupresores como ciclosporina^{1,6,7}.

Los efectos glucosúricos de la diabetes pueden reducir el riesgo de gota, en contraste, los errores innatos del metabolismo ligados al cromosoma X pueden causar gota (Síndrome de Lesch-Nyhan), además estudios genéticos han identificado polimorfismos comunes implicados en el transporte de uratos que están asociados a gota (SLC2A9, ABCG2 y SLC22A12.11,12)⁸.

La incidencia de riesgo de gota aumenta con la ingesta de purinas dietéticas, especialmente carnes y mariscos, etanol, refrescos y fructosa, y disminuye con una mayor ingesta de cafeína, productos lácteos y vitamina C⁹⁻¹¹.

HIPERURICEMIA Y GOTA

La hiperuricemia se define como una concentración sérica de urato por encima de 6.8 mg/dL, sin embargo, es la anomalía bioquímica más común asociada con el desarrollo de gota, pero no es un factor causal suficiente.

Se considera hiperuricemia asintomática a los sujetos que obtienen niveles por encima de 9mg/dL y no han desarrollado manifestaciones clínicas de gota. Los datos del estudio de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de los Estados Unidos (NHANES) 2007-2008, estimaron una prevalencia de gota del 3.9% (5.9% para hombres, 2.0% para mujeres) y una incidencia de hiperuricemia de 21.4% (21.2% para hombres y 21.6% para mujeres)⁶.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La gota tiene dos fases clínicas. La primera fase se caracteriza por ataques agudos intermitentes que se resuelven espontáneamente, generalmente durante un período de 7 a 10 días, con períodos asintomáticos entre los ataques¹.

La segunda fase de la enfermedad se manifiesta como gota tofácea crónica, la cual a menudo implica ataques poliarticulares, sintomatología entre ataques y deposición de cristales (tofós) en tejidos blandos o articulaciones; esta fase por lo general se presenta en casos donde la hiperuricemia fue mal controlada.

Aunque la prevalencia de gota tofácea varía entre las poblaciones, Gutman y col. detectaron tofos en aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes que habían tenido gota sin tratar durante 20 años o más¹².

Los ataques recurrentes son frecuentes, Neogi y col. demostraron que aproximadamente dos tercios de los pacientes con al menos un ataque de gota en el año anterior tuvieron ataques recurrentes¹³.

Los desencadenantes de los ataques recurrentes son el consumo de alcohol, hospitalización y cirugías, además, la terapia de reducción de uratos utilizada para el manejo de gota a largo plazo, puede desencadenar ataques en el período inicial, debido a movilización de reservas corporales de urato^{14,15}.

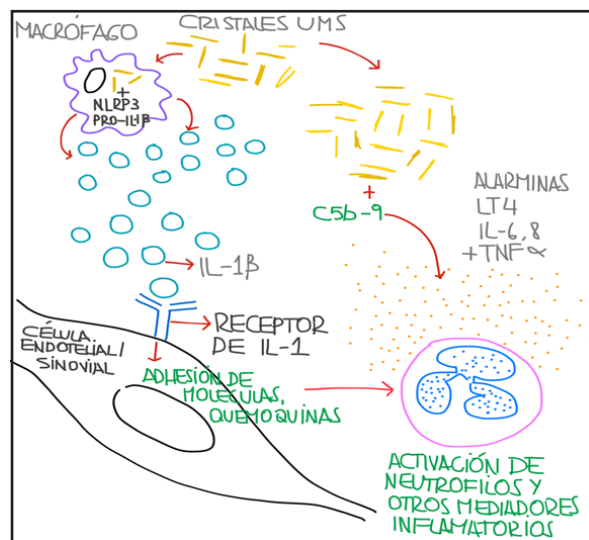
MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Una serie de procesos son responsables de la fisiopatología de la gota, estos son (Figura 2):

- Metabólicos, genéticos y otros factores que causan hiperuricemia
- Características fisiológicas y metabólicas responsables de la formación de cristales
- Respuesta inmune humoral y celular y características de cristales de urato monosódico
- Mecanismos inmunológicos que alteran la respuesta inflamatoria
- Procesos inflamatorios crónicos y los efectos de cristales en la respuesta inmune que contribuyen a la formación de tofos y erosión ósea, desgaste articular y lesión articular.

Los cristales de urato monosódico, son fagocitados y activan el inflammasoma NLRP3, dando como resultado una secreción continua de interleucina-1 β (IL-1 β), activando la cadena inflamatoria de mediadores y células del linaje sinovial. A su vez los cristales inducen la secreción de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 y 8, leucotrienos y alarminas, por mecanismos dependientes e independientes de IL-1 β .

Modelos experimentales han demostrado el papel del complemento en el proceso inflamatorio de la enfermedad, la presencia de cristales promueve al complejo de ataque de membrana (C5b-9) generando una reacción quimiotáctica y reclutación de neutrófilos y moléculas de adhesión (Figura 2).
Figura 2: Mecanismos inflamatorios en Gota



Farma D[®]

Vitamina D₃
Más que salud Ósea



Todo el poder del sol
en una



Ahora con **2000 UI**



La deficiencia de **Vitamina D**
está asociada a padecer:

- Osteopenia y/u Osteoporosis
- Sarcopenia y caídas por debilidad
- Fracturas

**DOBLE
CONCENTRACIÓN**

Asegura dosis
exactas

Sin desperdicios por residuos

**DOBLE
ADHERENCIA**

Exclusiva
microcápsula

Sin la discrecionalidad del paciente

**DOBLE
COMODIDAD**

Mejor deglución,
fácil y práctico
para tomar

Sin cucharaditas incómodas

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS

La elección del agente, la dosis y la duración de la terapia se guía por la consideración de enfermedades coexistentes que impiden el uso seguro de un medicamento (Figura 3), régimen particular, así como la severidad de la gota. Las medidas coadyuvantes incluyen aplicar hielo y descansar la articulación afectada^{16,17}.

La elección del agente, la dosis y la duración de la terapia se guía por la consideración de enfermedades coexistentes que impiden el uso seguro de un medicamento (Tabla 1), régimen particular, así como la severidad de la gota. Las medidas coadyuvantes incluyen aplicar hielo y descansar la articulación afectada.

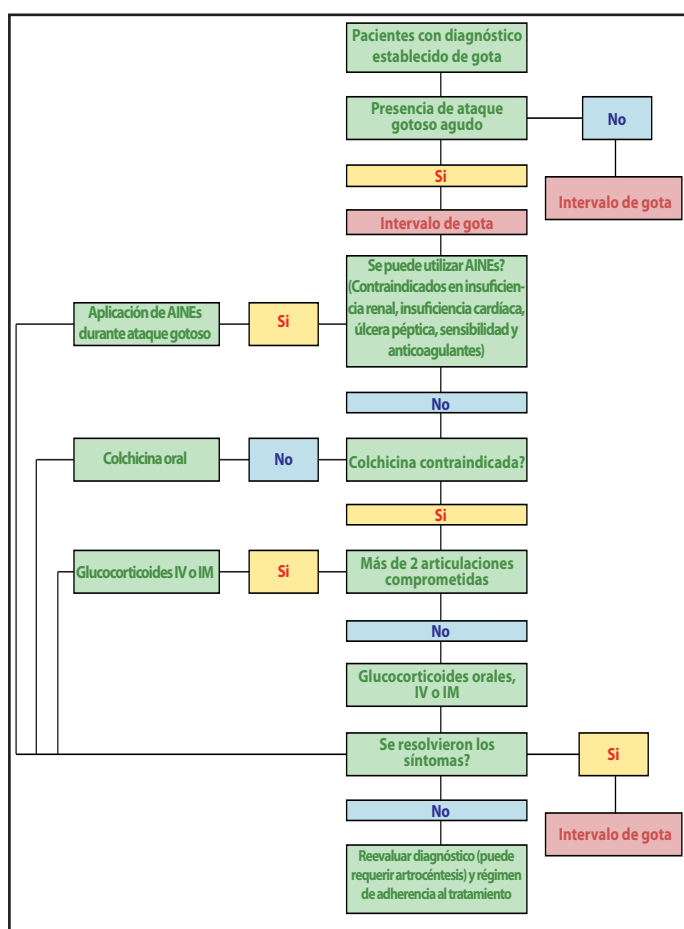


Figura 3: Algoritmo del manejo de gota aguda¹⁸

La hiperuricemia puede ser abordada con diferentes enfoques (Figura 4):

- Restricción de consumo exógeno de purinas por medio de modificación en la dieta.
- Uso de inhibidores de la xantina oxidasa (XO), con el fin de bloquear el metabolismo endógeno de ácido úrico
- Agentes de uricasa modificados que permiten la conversión de uratos en alantoína soluble.
- Aumentar la función renal con agentes uricosúricos, lo que reduce el urato total.

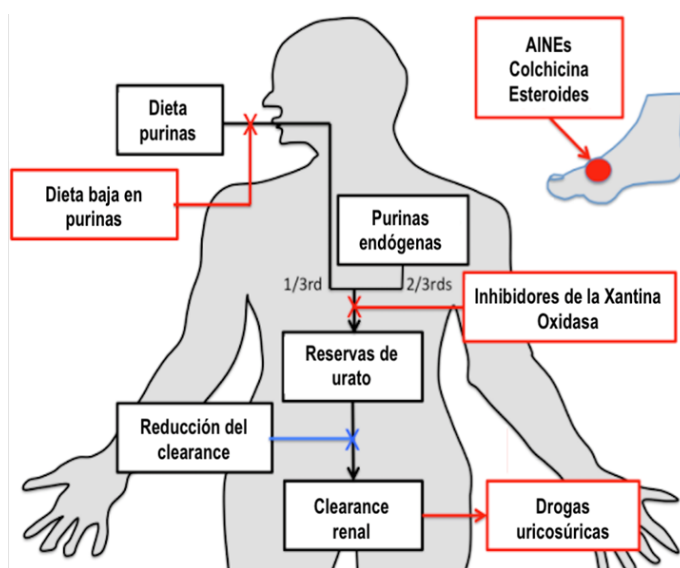


Figura 4: Manejo de hiperuricemia y gota

Alopurinol

Alopurinol es comúnmente usado como tratamiento de primera línea¹⁹, su metabolito natural llamado oxipurinol es un análogo de las purinas que inhibe la xantina oxidasa y bloquea la producción de ácido úrico.

Dentro de los efectos adversos se encuentran, toxicidad renal, depresión de la médula ósea, síndrome de hipersensibilidad, este último siendo mortal en un 20-30%, a pesar de ser una entidad muy rara, se puede incrementar la incidencia en pacientes con afectación renal y uso de tiazidas²⁰.

Febuxostat

El febuxostat es un derivado de 2-ariltiazol que inhibe la XO y fue aprobado recientemente para el tratamiento de la gota. A diferencia del alopurinol, el febuxostat es un inhibidor no purínico de XO²¹. Por lo tanto, el febuxostat difiere de los inhibidores de XO similares a la purina, como el alopurinol y el oxipurinol, en su estructura, selectividad y potencia. Estudios recientes en los Estados Unidos^{14,22,23} y Japón^{24,25} indican que el febuxostat se compara favorablemente con el alopurinol en el tratamiento de la gota.

Dalbeth y col. evaluaron el efecto del tratamiento con febuxostat versus placebo en el daño articular en hiperuricemia sujetos con gota temprana (1 o 2 ataques de gota), el tratamiento no condujo a cambios notables de erosión durante 2 años, el cambio promedio desde el inicio al mes 24 según la escala de Sharp/van der Heijde fue mínima y sin diferencias entre grupos. Sin embargo, el tratamiento con febuxostat mejoró significativamente el RAMRIS (Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score) en el mes 24 en comparación con placebo (0,43 al inicio del estudio vs. 0,07; p<0.001), y también disminuyó la incidencia general de ataques gotosos (29.3% vs. 41.4% p<0.05) y mejores controles de ácido úrico en suero (62.8% vs. 5.7% p<0.001)²⁶.

Fármaco	Ejemplos de tratamientos en ECA	Tratamientos alternativos para resolución completa del cuadro	Precauciones
Antiinflamatorios no esteroideos	Evitar en pacientes con insuficiencia renal o hepática, trastorno hemorrágico, insuficiencia cardíaca congestiva o alergia; asociado con un mayor riesgo de eventos trombóticos y gastrointestinales adversos; se puede administrar con un inhibidor de la bomba de protones		
Naproxeno	500 mg por vía oral dos veces al día durante 5 días	375-500 mg por vía oral dos veces al día durante 3 días, luego 250-375 mg por vía oral dos veces al día durante 4-7 días o hasta que se resuelva el ataque	
Indometacina	50 mg por vía oral tres veces al día durante 2 días, luego 25 mg por vía oral tres veces al día durante 3 días	50 mg por vía oral tres veces al día durante 3 días, luego 25 mg por vía oral tres veces al día durante 4-7 días o hasta que se resuelva el ataque	
Glucocorticoides orales	Prednisona, 30-35 mg diarios durante 5 días	Prednisona, 30-60 mg diarios durante 2 días (dependiendo de la gravedad del ataque), luego reduzca en 5-10 mg cada 2 días (dependiendo de la dosis inicial) en un período de reducción de 10 días	Tenga precaución en pacientes con hiperglucemia o insuficiencia cardíaca congestiva; se puede usar en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave.
Terapia reductora de uratos	Intente mantener los niveles de urato sérico por debajo de 6 mg por decilitro, lo que requiere una monitorización regular y puede requerir ajustes de dosis.		
Inhibidores de la XO	Uso en pacientes con sobreproducción de urato o subexcreción. Evite el uso (o el monitor de cerca) en pacientes que reciben azatioprina o 6-mercaptopurina porque estos medicamentos son metabolizados por la xantina oxidasa.		
Alopurinol	Dosis inicial: 50-100 mg por vía oral al día; aumentar la dosis cada 2-4 semanas para alcanzar el objetivo de urato sérico, con una dosis basada en el aclaramiento de creatinina; dosis diaria media, 300 mg, aunque muchos pacientes requieren dosis más altas	Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal. La dosis máxima puede ser tan alta como 800 mg al día, pero hay datos limitados para dosis superiores a 300 mg al día. Se produce una erupción leve en aproximadamente el 2% de los pacientes, y el riesgo se ve incrementado potencialmente por la administración concomitante de ampicilina, amoxicilina, diuréticos tiazídicos o inhibidores de la ECA. La hipersensibilidad a alopurinol es rara y ocurre en aproximadamente el 0.1% de los pacientes, pero puede ser fatal (tasa de muerte, 20%). Puede aumentar el efecto anticoagulante de la warfarina.	
Febuxostat	Dosis inicial: 40 mg por vía oral al día; aumente a 80 mg por vía oral al día después de 2-4 semanas para alcanzar el objetivo de urato sérico, si es necesario	Úselo como un agente de segunda línea para pacientes que tienen contraindicaciones o una respuesta inadecuada al alopurinol o terapia uricosúrica. Aunque no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada, no hay datos suficientes para su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina <30 ml por minuto o insuficiencia hepática grave. Actualmente está contraindicado su uso con teofilina.	
Agente uricosúrico (probenecid)	Dosis inicial: 250 mg por vía oral al día; aumente en 500 mg por mes a una dosis máxima de 2-3 g por día (2 dosis divididas) en pacientes con función renal normal para alcanzar el objetivo de urato sérico	Evitar en pacientes con antecedentes de nefrolitiasis y un aclaramiento de creatinina de <30 ml por minuto. Se requiere una hidratación adecuada para reducir el riesgo de nefrolitiasis. El uso de este medicamento puede aumentar los niveles séricos de penicilina. Evaluar la excreción renal de ácido úrico en pacientes con antecedentes familiares de aparición temprana de gota, aparición de gota <25 años o antecedentes de nefrolitiasis, ya que esto puede identificar pacientes con una producción excesiva de urato en los que se debe evitar la terapia uricosúrica porque del riesgo de nefrolitiasis.	
Uricasa (peglicase)	Infusión intravenosa de 8 mg cada 2 semanas; requiere premedicación con antihistamínicos y glucocorticoides; comenzar la profilaxis de ataques gotosos ≥ 7 días antes de iniciar el tratamiento	Usar para la gota crónica en adultos cuya enfermedad es refractaria a la terapia convencional. Existe riesgo de reacciones a la infusión (26% frente a 5% en el grupo placebo) incluso con premedicación, particularmente en pacientes sin respuesta terapéutica o con anticuerpos contra peglicase. No hay datos disponibles sobre el retratamiento después de suspender el tratamiento por más de 4 semanas. El costo es más alto que para otras terapias.	
Profilaxis de ataques durante el inicio de la terapia	Intenta reducir el riesgo de brotes durante la disminución inicial de los niveles de urato, presumiblemente relacionado con la movilización rápida de las reservas corporales de uratos. La duración de la terapia no está bien definida, pero se recomienda un tratamiento de al menos 6 meses o hasta que se resuelva.		
Colchicina	1.2 mg por vía oral al primer signo de ataque de gota, seguido de 0.6 mg por vía oral 1 hora después	Considere un régimen adicional de gota aguda para continuar administrando el ataque 12-24 horas después del régimen de colchicina	Evite (o use una dosis más baja) en adultos mayores y en aquellos con insuficiencia renal, disfunción hepática o síntomas gastrointestinales graves; ajustar la dosis (y evitar en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática) si se usa junto con P-glicoproteína o inhibidores de CYP3A4, evitar la terapia de brote de gota en pacientes con insuficiencia renal o hepática que ya están recibiendo profilaxis de colchicina; monitorear síntomas gastrointestinales, miotoxicidad y discrasias sanguíneas
AINEs	Naproxeno, 250mg dos veces al día	Este medicamento no se ha probado formalmente, pero se ha utilizado para la profilaxis en ensayos de terapias para disminuir el urato.	

Tabla 1: Agentes farmacológicos para el manejo de Gota Aguda. ECA: Estudios clínicos estandarizados

Un estudio realizado por Yu y col. demostraron que el febuxostat fue más eficaz que el alopurinol en la reducción de los niveles de urato sérico en pacientes chinos con gota o gota tófica con HLA-B * 5801 negativos, sin causar reacciones cutáneas graves²⁷.

Yamanaka y col. analizaron si el febuxostat con aumento gradual de la dosis es tan útil como la profilaxis con colchicina en la reducción de los brotes de gota durante la introducción inicial de la terapia con urato en pacientes con gota en comparación con el febuxostat sin titulación de la dosis; estudiaron 241 pacientes, divididos en tres grupos (A,B,C), entre los pacientes tratados, se produjeron brotes de gota en 20/96 (20,8%) en el grupo A, 18/95 (18,9%) en el grupo B y 18/50 (36,0%) en el grupo C. La incidencia de brote fue significativamente menor en los grupos A y B que en el grupo C ($P = 0.047$ y $P = 0.024$, respectivamente); no se observaron diferencias significativas entre la incidencia de brotes de gota en los grupos A y B, concluyendo que el aumento gradual de la dosis de febuxostat y la baja dosis de profilaxis con colchicina redujeron efectivamente los brotes de gota en comparación con el febuxostat a dosis fija única²⁸.

Febuxostat versus alopurinol

Becker y col. estudiaron a 762 pacientes con gota y mostraron que el febuxostat (80 o 120 mg QD) reducía más eficazmente los niveles de urato sérico que el alopurinol (300 mg QD)¹⁴. Schumacher y col. compararon el efecto de febuxostat (80, 120 o 240 mg QD), alopurinol (300 o 100 mg QWD) y placebo en los niveles de urato en suero de 1072 pacientes con gota y encontraron que el febuxostat era más eficaz que el alopurinol o el placebo²⁹.

Un metaanálisis reciente realizado por Ye y col., demostraron que el febuxostat redujo de forma más eficaz el urato sérico en pacientes con hiperuricemia a dosis de 40 o 120 mg QD en comparación con alopurinol a 100 o 300 mg QD, y que estos dos fármacos tenían tolerabilidad similar³⁰.

Cutolo y col. analizaron información adicional sobre la eficacia de disminución de uratos con inhibidores de la XO, alopurinol y febuxostat, incluyeron tres ensayos de registro, fase III, aleatorizados, multicéntricos, controlados con placebo/controlados con alopurinol que evalúan la eficacia de febuxostat. La reducción media de la concentración de ácido úrico con cualquier dosis de febuxostat fue mayor (-2.92 ± 2.87 mg / dL; -27%), con respecto a los grupos placebo (-0.62 ± 1.84 mg / dL; -5%) y agrupados con alopurinol (-2.41 ± 2.20 mg / dL; -24%). Concluyendo que en pacientes con gota e hiperuricemia, el febuxostat fue significativamente más eficaz y más rápido que el alopurinol. Por lo tanto, el febuxostat se confirmó como una opción efectiva para el tratamiento de la hiperuricemia en la gota³¹.

OTRAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Lesinurad.- Es un inhibidor oral del transportador monocarboxílico/urato URAT1 codificado por el gen SLC22A12. La autorización de comercialización se otorgó en febrero de 2016 en Europa y en diciembre de 2015 en los EE. UU, para el tratamiento de gota en combinación con un inhibidor de XO en pacientes que no han logrado alcanzar los niveles séricos de ácido úrico con una dosis adecuada con solo un agente inhibidor de XO³².

Un total de 30-40% de la dosis se excreta sin cambios en la orina y adicionalmente se procesa mediante CYP2C9. Como resultado, lesinurad debe usarse con precaución en pacientes que toman inhibidores moderados de CYP2C9 (por ejemplo, fluconazol, amiodarona) y el efecto terapéutico puede disminuir en presencia de inductores de CYP2C9 (por ejemplo, rifampicina).

Benzbromarona.- Es un potente agente uricosúrico que se introdujo por primera vez en la década de 1970 para el tratamiento de la gota. La benzbromarona se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 a 6- hidroxibenzbromarona. Tanto el fármaco original como este metabolito son potentes inhibidores del intercambiador tubular de urato-anión URAT1 y GLUT9^{34,35}.

A pesar de su eficacia reductora de uratos, la benzbromarona no está ampliamente disponible debido a las preocupaciones sobre la hepatotoxicidad grave. La incidencia estimada de hepatotoxicidad es de 1: 15,000 pero puede ser mayor en algunas poblaciones^{16,36}.

Un estudio realizado por Stamp y col. analizaron la eficacia y seguridad de benzbromarona en pacientes que recibían la droga de Abril, 2013 a Septiembre, 2014. La dosis media de benzbromarona fue de 100 mg/día (25-200 mg/día). Seis meses después de comenzar la benzbromarona, el urato sérico promedio (DE) fue de 0,35 (0,12) mmol/l. Los eventos adversos relacionados con benzbromarona incluyeron sarpullido (n = 4), diarrea (n = 9), náuseas (n = 6) y cálculos de urato (n = 3). Las anomalías en la prueba de la función hepática fueron poco comunes y tendieron a ser leves. Hubo 14 muertes de pacientes; ninguno se consideró relacionado con benzbromarona³⁷.

Anakinra.- Los estudios clínicos publicados han evaluado la eficacia de los inhibidores de la IL-1 en diversas situaciones clínicas. Anakinra se evaluó en estudios clínicos abiertos y en informes de casos³⁸⁻⁴². Se han utilizado diferentes regímenes de dosis, pero la mayoría de los pacientes se trataron con inyecciones diarias de 100 mg durante 2 a 3 días. Las características de la población de pacientes tratados también variaron, desde pacientes con insuficiencia renal grave, incluido un caso con trasplante renal, hasta pacientes que no podían tolerar o que tenían contraindicaciones para tratamientos estándar como colchicina y AINE. En la serie de casos más grande, más del 60% de los pacientes informaron una resolución muy satisfactoria y rápida de los sín-

tomas de la gota aguda³⁹. Sin embargo, no todos los pacientes respondieron y no está claro cuál es la causa de la falta de respuesta. La impresión general es que anakinra es eficaz en este contexto y puede controlar los ataques agudos que son refractarios a los corticosteroides.

Rilonacept.- Es una proteína soluble de fusión receptor-Fc, activa e inhibe tanto IL1a como IL1b y ha demostrado efectos rápidos y duraderos en un estudio de fase 3 de pacientes con síndromes periódicos relacionados con la criopirina, un espectro de trastornos autoinflamatorios derivados de la codificación de mutaciones NLRP3 que resulta en la desconfiguración del inflamasoma⁴³.

Esta proteína ha sido estudiada en pacientes con articulaciones inflamadas en quienes los tratamientos convencionales de gota estaban contraindicados o fallaron en controlar la inflamación y el dolor⁴⁴.

Terkeltaub y col. estudiaron la utilidad de rilonacept en pacientes con artritis gotosa crónica y demostraron que fue tolerada en su mayoría, no se produjeron muertes ni eventos adversos graves durante el estudio. Un paciente se retiró debido a una reacción en el sitio de inyección. Las pun-

tuaciones de la escala analógica visual del dolor mediano autoinformado de los pacientes disminuyeron significativamente de la semana 2 (después del placebo) a la semana 4 (2 semanas de rilonacept) (5,0 a 2,8; p, 0,049), con una mejoría sostenida en la semana 8 (1.3; p, 0.049); 5 de 10 pacientes informaron al menos una mejora del 75%. Las puntuaciones conjuntas ajustadas a los síntomas y ajustadas por la gravedad fueron significativamente menores. Los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad disminuyeron significativamente⁴³.

Este estudio de prueba de concepto demostró que puede ofrecer un beneficio terapéutico para reducir el dolor en pacientes con artritis gotosa crónica refractaria, lo que respalda la necesidad de estudios más amplios, aleatorizados y controlados del antagonismo de IL1⁴³.

CONCLUSIONES

La gota sigue siendo un desafío de tratamiento para las enfermedades agudas y crónicas, sin embargo, el manejo farmacológico debe adaptarse a la etapa de la enfermedad y las enfermedades coexistentes.

REFERENCIAS

1. Neogi T. Gout. *N Engl J Med*. 2011;364:443–52.
2. Champion E, Glynn R, DeLabry L. Asymptomatic hyperuricemia: risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med*. 1987;82:421–6.
3. Puig J, Torres R, de Miguel E. Uric acid excretion in healthy subjects: a nomogram to assess the mechanisms underlying purine metabolic disorders. *Metabolism*. 2012;61:512.
4. Ichida K, Matsuo H, Takada T. Decreased extrarenal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun*. 2012;3:764.
5. Health Grove by Graphic. Gout in Latin America and Caribbean: Statistics on Overall Impact and Specific Effect on Demographic Groups [Internet]. 2016. Available from: <http://global-disease-burden.healthgrove.com//77693/Gout-in-Latin-America-and-Caribbean>
6. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med [Internet]*. 2012;125(7):679–687.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.09.033>
7. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodriguez LAG. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *Bmj [Internet]*. 2012;344(jan12 1):d8190–d8190. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.d8190>
8. Dehghan A, Kottgen A, Yang Q. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome wide association study. *Lancet*. 2008;372:1953–61.
9. Choi H, Willett W, Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA*. 2010;304:2270–8.
10. Choi H, Atkinson K, Karlson E, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*. 2004;363:1277–81.
11. Choi H, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;336:309–12.
12. Gutman A. The past four decades of progress in the knowledge of gout, with an assessment of the present status. *Arthritis Rheum*. 1973;16:431–45.
13. Neogi T, Hunter D, CE C, Allensworth-DAVIES D, Zhang Y. Frequency and predictors of inappropriate management of recurrent gout attacks in a longitudinal study. *J Rheumatol*. 2006;33:104–9.
14. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat Compared with Allopurinol in Patients with Hyperuricemia and Gout. *N Engl J Med [Internet]*. 2005;353(23):2450–61. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa050373>
15. Bordstat G, Bryant L, Abel M, Scroggie D, Harris M, Alloway J. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31:2428–32.
16. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. 2012 American college of rheumatology guidelines for management of gout. part 2: Therapy and anti-inflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64(10):1447–61.
17. Khanna PP, Fitzgerald J. Evolution of management of gout: A comparison of recent guidelines. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(2):139–46.
18. Lipsky P. Algorithms for the diagnosis and management of musculoskeletal complaints. Introduction. *Am J Med*. 197AD;103(6A):1S–2S.

19. Gois P, Souza E. Pharmacotherapy for hyperuricemia in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD008865.
20. Ramasamy SN, Korb-Wells CS, Kannagara DRW, Smith MWH, Wang N, Roberts DM, et al. Allopurinol hypersensitivity: A systematic review of all published cases, 1950-2012. *Drug Saf.* 2013;36(10):953-80.
21. Tayar J, Lopez-Olivo M, Suarez-Almazor M. Febuxostat for treating chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD.
22. Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *J Rheumatol.* 2011;38:1957-9.
23. Becker M, Schumacher H, Espinoza L, Wells A, MacDonald PA, E L. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R63.
24. Kamatani N, Fujimori S, Hada T, Hosoya T, Kohri K, Nakamura T. An allopurinol-controlled, randomized, double-dummy, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: . *J Clin Rheumatol.* 2011;17(4 Suppl 2):S13-18.
25. Kamatani N, Fujimori S, Hada T, Hosoya T, Kohri K, Nakamura T. Placebo-controlled, double-blind study of the non-purine-editorial support were provided by MedCom Asia Medical Writing and funded by Astellas Pharma Taiwan, Inc. References 1. Crittenden DB, Pillinger MH. New therapies for gout. *Annu Rev Med* 2013;64:325-. *J Clin Rheumatol.* 2011;17(4 Suppl 2):S19-26.
26. Dalbeth N, Saag K, Palmer W, Choi H, Hunt B, MacDonald PA, et al. Effects of Febuxostat in Early Gout A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;12:2386-95.
27. Yu K, Lai J, Hsu P, Chen D, Chen C, Lin H. Safety and efficacy of oral febuxostat for treatment of HLA-B*5801-negative gout: a randomized, open-label, multicentre, allopurinol-controlled study. *Scand J Rheumatol.* 2016;45:304-11.
28. Yamanaka H, Tamaki S, Ide Y, Kim H, Inoue K, Sugimoto M, et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study. *Ann Rheum Dis [Internet].* 2017;annrheumdis-2017-211574. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2017-211574>
29. Schummacher HJ, Becker M, Wortmann R, MacDonald P, Hunt B, Streit J. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1450-8.
30. Ye P, Yang S, Zhang W, Lv Q, Cheng Q, Mei M. Efficacy and tolerability of febuxostat in hyperuricemic patients with or without gout: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther.* 2013;35:180-9.
31. Cutolo M, Cimmino M, Perez-Ruiz F. Potency on lowering serum uric acid in gout patients: a pooled analysis of registrative studies comparing febuxostat vs. allopurinol. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(18):4186-95.
32. Sanchez-Niño M, Zheng-Lin B, Valiño-Rivas L, Belen Sanz A, Ramos A, Luño J, et al. Lesinurad: what the nephrologist should know. *Clin Kidney J.* 2017;10(5):678-87.
33. Hoy S. Lesinurad: First global approval. *Drugs.* 2016;76:509-16.
34. Enomot A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigea Y, Jutabha P, Cha S. Molecular identification of a renal urate-anion transporter that regulates blood urate levels. *Nature.* 2002;417:447-52.
35. Bibert S, Hess S, Firsov D, Thorens B, Geering K, Horisberger J. Mouse GLUT9: evidences for a urate uniporter. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2009;297:F612-9.
36. Lee M, Graham G, Williams K, Day R. A benefit-risk assessment of benzbromarone in the treatment of gout. Was its withdrawal from the market in the best interests of patients? *Drugs Saf.* 2008;31(8):643-65.
37. Stamp L, Haslett J, Frampton C, White D, Gardner D, Stebbings S, et al. The safety and efficacy of benzbromarone in gout in Aotearoa New Zealand. *Intern Med J.* 2016;46(9):1075-80.
38. So A, DeSmedt T, Revaz S. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther.* 2007;8:R28.
39. Ghosh P, Cho M, Rawat G. Treatment of acute gouty arthritis in complex hospitalized patients with anakinra. *Arthritis Care Res.* 2013;65:1381-4.
40. Direz G, Noel N, Guyot C. Efficacy but side effects of anakinra therapy for chronic refractory gout in a renal transplant recipient with preterminal chronic renal failure. *Jt Bone Spine.* 2012;79(79-631).
41. Tran A, Edelman J. Interleukin-1 inhibition by anakinra in refractory chronic tophaceous gout. *Int J Rheum Dis.* 2011;14:e33-7.
42. Funk-Brentano T, Salliot C, Leboime A. First observation of the efficacy of IL-1ra to treat tophaceous gout of the lumbar spine. *Rheumatol.* 2011;50(622-4).
43. Terkeltaub R, Sundry JS, Schumacher HR, Murphy F, Bookbinder S, Biedermann S, et al. The interleukin 1 inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: Results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(10):1613-7.
44. Aksentijevich I, Putnam C, Remmers E. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1273-85.