

## HIPERURICÈMIA I TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE LA GOTA

Laura Diego<sup>1</sup> i Laia Robert<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya

<sup>2</sup>Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut. Àrea del Medicament

### Resum

*La gota és una patologia inhabilitant i crònica provocada pel dipòsit de cristalls d'urat monosòdic i la consegüent inflamació de les zones articulars, periarticulars i subcutànies. Es caracteritza per episodis d'artritis aguda, artropaties cròniques i es diferencien tres fases: els atacs aguts, el període intercrític i la gota crònica. La hiperuricèmia és un factor necessari, però no suficient per al desenvolupament de la malaltia de la gota i com a tal no sempre cal tractar-la. És essencial tractar al més aviat possible un atac agut de gota amb AINE o colquicina. Tot i la comercialització de nous medicaments, l'al·lopurinol continua sent el fàrmac d'elecció pel seu perfil d'eficàcia i seguretat i la seva gran experiència d'ús en el maneig de la hiperuricèmia.*

*Aquest Butlletí revisa els tractaments farmacològics dels atacs aguts de gota i de la hiperuricèmia fent un posicionament dels fàrmacs disponibles. Finalment, s'aborden diferents controvèrsies relacionades amb el tractament com el maneig de la hiperuricèmia asimptomàtica o la retirada de l'al·lopurinol.*

### Introducció

La gota és una patologia inhabilitant i crònica provocada pel dipòsit de cristalls d'urat monosòdic (UMS) i la consegüent inflamació de les zones articulars, periarticulars i subcutànies. Les manifestacions clíniques associades són els episodis recurrents d'artritis aguda, artropaties cròniques, tofus (acumulacions de cristalls d'UMS) i nefropaties (nefrolitiasi per àcid úric o nefropatia crònica).<sup>1,2</sup> Clàssicament es diferencien tres fases de la gota que es poden superposar: els atacs aguts d'artritis gotosa, provocats per l'acumulació de cristalls d'UMS i la consegüent resposta inflamatòria. Després es presenta l'anomenat període intercrític, una fase asimptomàtica entre els diferents atacs aguts i que sol disminuir amb el progrés de la malaltia. Finalment, es pot presentar la gota crònica, on els símptomes es mantenen durant els períodes intercrítics, la inflamació pot arribar a ser persistent i els pacients poden desenvolupar tofus.<sup>3</sup>

La prevalença de la gota augmenta amb l'edat i en els països del nostre entorn s'estima un valor mitjà d'un 1-2%<sup>1,3,4</sup> i la incidència és aproximadament d'1-2 casos per 1.000 persones/any.<sup>1,3,5</sup>

Tot i que la causa de la gota no és clara, hi ha diversos factors de risc associats amb el desenvolupament de la gota (sexe masculí, edat, consum d'alcohol, medicaments concomitants i altres comorbilitats), però els dos factors principals que predisposen a la gota són la hiperuricèmia crònica i les característiques locals del teixit.<sup>3</sup>

La hiperuricèmia es defineix com una concentració d'àcid úric (CAU) sèric superior al llindar de saturació fisiològic, 6,8 mg/dl, que a la pràctica es considera a partir de 7,0 mg/dl. És un factor necessari, però no suficient per al desenvolupament de la malaltia, ja que la majoria de pacients amb hiperuricèmia no desenvolupen gota. La prevalença de la hiperuricèmia es troba al voltant del 10%, i només aproximadament el 10% dels pacients hiperuricèmics desenvolupen gota, la resta de casos es consideren hiperuricèmia asimptomàtica.<sup>3</sup> Diversos estudis epidemiològics relacionen la hiperuricèmia amb un augment d'esdeveniments cardiovasculars (CV) i la gota amb un augment de la mortalitat, especialment CV.<sup>6-11</sup> La càrrega de la malaltia és important, tant en termes socials com econòmics, ja que afecta negativament la qualitat de vida i la productivitat laboral,

sobretot en pacients refractaris al tractament hipouricèmic, atès que en el transcurs de la malaltia la freqüència dels episodis d'artritis i el nombre d'articulacions afectades sol augmentar.<sup>1,4,11,12</sup>

Les comorbiditats són freqüents en els pacients amb gota, especialment les renals. Aquestes malalties estan relacionades amb la mateixa patogènia de malaltia: hiperuricèmia en relació amb la síndrome metabòlica, disminució de l'excreció renal d'àcid úric per presència de malaltia renal crònica i/o ús de diürètics.<sup>13</sup> A més a més, estudis prospectius han demostrat que la gota s'associa a un increment d'infart de miocardi i de la mortalitat total fonamentalment com a conseqüència de la mortalitat CV.<sup>14</sup>

## Recomanacions generals i educació sanitària sobre la gota

En l'última guia publicada per l'*European League Against Rheumatism* (EULAR) sobre les recomanacions pel maneig de la gota es ressalta la importància de l'educació sanitària dels pacients sobre la malaltia. En aquest sentit és important abordar els beneficis i riscos del tractament, el canvi en l'estil de vida, les comorbiditats associades i els principis del maneig dels atacs aguts de gota, l'eliminació dels cristalls d'urat i la teràpia de disminució de l'urat al llarg de la vida.<sup>15</sup>

S'ha observat una associació entre els factors dietètics i el desenvolupament de la gota, però l'evidència prové únicament d'estudis observacionals i no es disposa d'assajos clínics que avalin o refutin l'ús de les modificacions en l'estil de vida per millorar els resultats en persones amb gota crònica.<sup>16</sup> Tot i que l'evidència és limitada, una disminució del pes s'ha associat amb disminucions petites en les concentracions d'urat.<sup>17,18</sup> Les guies de pràctica clínica actuals recomanen que s'ofereixi als pacients recomanacions sobre canvis en l'estil de vida centrats en l'activitat física, el control del pes i en una dieta equilibrada amb l'objectiu de reduir el risc CV i altres comorbiditats relacionades.<sup>4,15</sup> Pel que fa a la dieta, es recomana evitar l'alcohol (especialment la cervesa i els licors d'alta graduació), les begudes ensucrades, els menjars copiosos i la ingesta de grans quantitats de carn i marisc.<sup>15</sup>

## Tractament d'un atac agut de gota

Quan un pacient presenta un atac agut de gota, cal iniciar el tractament del dolor i la inflamació al més aviat possible.<sup>15,19</sup> Els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) i la colquicina són els fàrmacs de primera elecció i en els casos de pacients que no responen o no toleren aquests fàrmacs es recomana l'ús de corticoesteroides sistèmics.<sup>15,19</sup> La selecció d'un o altre tractament ha de tenir en compte les comorbiditats, els fàrmacs concomitants, la funció renal i les preferències del pacient.<sup>20</sup>

Tot i que no es disposa d'assajos clínics de qualitat, les guies recomanen l'ús dels **AINE** com a primera línia de tractament.<sup>4,15,19-22</sup> Aquestes recomanacions es basen àmpliament en dades observacionals, opinions d'experts i l'ús en altres condicions inflamatòries. En relació amb el control del dolor, hi ha alguna evidència que tant els AINE com els glucocorticoides sistèmics són igual-

ment beneficiosos.<sup>20</sup> No s'han observat diferències clínicament rellevants entre els diferents AINE<sup>19,20</sup> i es recomana utilitzar-los a dosis plenes tan bon punt apareguin els símptomes i mantenir-los fins que l'atac de gota es resolgui.<sup>21</sup> No obstant això, cal tenir en compte que els AINE no serien adequats per a pacients amb comorbiditats: funció renal reduïda, insuficiència cardíaca, malaltia CV o historial de perforació gastrointestinal, úlceres o sagnats.<sup>20</sup>

La **colquicina** és un dels tractaments clàssics per a l'atac agut de gota.<sup>21</sup> S'ha observat que en comparació amb placebo, dosis baixes de colquicina tenen una eficàcia similar a les dosis altes, però amb menys efectes adversos gastrointestinals associats.<sup>17</sup> En aquest sentit, les guies i revisions actuals recomanen l'ús a dosis baixes.<sup>4,15,19,23</sup> Es tracta d'un medicament d'estret marge terapèutic i en casos de sobredosis és un principi actiu extremadament tòxic.<sup>21</sup> De fet, com a conseqüència de diferents casos de sobredosis greus per errors de medicació, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris va emetre l'any 2010 una nota informativa amb unes recomanacions d'ús d'aquest fàrmac.<sup>24</sup> La pauta recomanada actual és d'una dosi de càrrega d'1 mg i després d'una hora s'administren 0,5 mg de colquicina.<sup>15</sup> No s'han d'administrar més de 2 mg en 24 h i la durada del tractament és d'un màxim de 4 dies sense superar la dosi total acumulada de 6 mg durant els 4 dies.<sup>21,24</sup> A més, abans de prescriure cal valorar la funció renal del pacient, ja que en casos d'insuficiència renal moderada (CICr 30-50 mL/min) cal ajustar la dosi i en casos d'insuficiència renal greu (CICr < 30 mL/min) està contraindicat el seu ús. D'altra banda, es desaconsella l'ús concomitant de colquicina amb antibiòtics macròlids, antifúngics d'imidazole, antivirals inhibidors de proteases, diltiazem, ciclosporina, verapamil, el suc d'aranja i altres cítrics amargs.<sup>24</sup>

Pel que fa als **corticoesteroides**, una revisió Cochrane no va observar diferències clínicament rellevants entre l'ús sistèmic de corticoesteroides i els fàrmacs comparadors (diclofenac o indometacina). Tampoc es van observar efectes adversos greus durant l'ús a curt termini d'aquests medicaments.<sup>25</sup>

En pacients que no toleren els AINE o la colquicina, com per exemple en pacients d'edat avançada i en pacients amb insuficiència renal moderada-greu, una pauta curta de 3-5 dies de corticoesteroides orals (30-35 mg/dia de prednisona) es considera d'elecció.<sup>4,15,19,21</sup>

Els glucocorticoides intraarticulars es consideren també una alternativa vàlida, tot i que s'acostumen a limitar a pacients amb una o dues articulacions afectades i cal tenir en compte que el seu ús no és sempre factible.<sup>21</sup> En pacients en què la monoteràpia és insuficient pel maneig d'un atac agut de gota es pot utilitzar un AINE en combinació amb corticoesteroides intraarticulars, amb corticoesteroides orals o amb colquicina.<sup>20</sup>

L'inhibidor de la interleucina-1, **canakinumab**, té autoritzat el tractament simptomàtic de pacients adults amb atacs freqüents de gota (mínim 3 atacs en els 12 mesos anteriors) en els quals està contraindicat un tractament amb AINE i colquicina, no es toleren o no responen adequadament, i en els quals no són adequades les sèries repetides de corticoides.<sup>26</sup> Cal tenir en compte que aquest fàrmac presenta una eficàcia modesta, s'ha associat a efectes adversos greus com ara infeccions, neutropènia i trombocitopènia i el seu cost és elevat.<sup>27</sup>

## Tractament de la hiperuricèmia

El tractament hipouricèmic té dos objectius principals: prevenir o revertir el dipòsit d'UMS i evitar la recurrència dels atacs. El tractament es pot classificar en tres grups: no farmacològic, farmacològic i quirúrgic. Existeix evidència que el compliment del tractament no farmacològic millora el pronòstic de la malaltia i, per tant, s'ha de continuar durant tot el curs de la patologia i té la mateixa rellevància que el tractament farmacològic.<sup>1,28</sup> S'ha d'individualitzar i es basa en educació terapèutica, modificació de les causes reversibles d'hiperuricèmia (dieta, sobrepès, ingesta d'alcohol, medicació concomitant, hidratació, etc.) i en el control de les comorbiditats (hipertensió arterial [HTA], malaltia renal crònica [MRC], malaltia CV, etc.).<sup>1,2</sup> La cirurgia, fonamentalment l'extracció dels tofus, s'utilitza en pacients molt complexos, amb dolor intractable o complicacions rellevants degudes als tofus (infeccions, compressió dels nervis, deformitat de l'articulació, etc.), i habitualment s'utilitza com a última línia de tractament quan s'han esgotat la resta d'alternatives.

Diversos estudis prospectius i retrospectius han relacionat la teràpia hipouricèmic amb una menor incidència d'atacs de gota i una menor progressió radiològica, a més de demostrar que, a uricèmies menors, major velocitat de disminució dels tofus.<sup>29-34</sup>

No hi ha consens sobre quan s'ha d'iniciar el tractament farmacològic hipouricèmic i, en general, es recomana discutir el balanç benefici-risc de l'inici amb els pacients amb gota. Segons les diferents guies, el tractament té especial indicació en els pacients amb atacs recurrents ( $\geq 2$  atacs/any), amb presència de tofus, taxa de filtrat glomerular  $\text{ClCr} < 60 \text{ ml/min}$  o urolitiasi i, en menor grau, en pacients tractats amb diürètics, pacients joves, amb uricèmies molt elevades ( $> 8 \text{ mg/dl}$ ) i amb comorbiditats. L'objectiu terapèutic amb més consens és assolir uricèmies  $< 6 \text{ mg/dl}$ , tot i que es poden recomanar nivells més baixos per disminuir la càrrega de cristalls d'UMS més ràpidament, sobretot en la gota greu.<sup>1,2,28,30,34,35</sup>

### Selecció del tractament farmacològic

Hi ha dos tipus d'hipouricèmians disponibles segons el seu mecanisme d'acció: els inhibidors de la xantina-oxidasa (IXO, al·lopurinol i febuxostat) i els uricosúrics (benzbromarona i lesinurad). Els IXO disminueixen la producció d'àcid úric i estan recomanats com a primera línia de tractament. El fàrmac d'elecció continua sent l'al·lopurinol, degut al seu perfil d'eficàcia i seguretat, i a una gran experiència d'ús. Per a la selecció del tractament, és d'especial interès l'estudi recent CARES,<sup>36</sup> un estudi demanat per l'agència reguladora americana (FDA) després de detectar un possible augment de risc d'esdeveniments cardiovasculars amb febuxostat en comparació amb al·lopurinol. Es van incloure més de 6.000 pacients aleatoritzats a rebre al·lopurinol o febuxostat amb l'objectiu de demostrar la no inferioritat cardiovascular de febuxostat. En aquest estudi es va complir el criteri de no inferioritat de la variable principal (esdeveniments CV majors), però la mortalitat per qualsevol causa i la CV va ser superior en el grup de febuxostat. No es pot inferir si és per una reacció deletèria del febuxostat o un efecte protector de l'al·lopurinol, que ja es va postular en diferents estudis observacionals.<sup>37-39</sup> L'estudi CARES va motivar una alerta de seguretat de l'FDA. En general, el febuxostat es considera una alternativa quan l'al·lopurinol està contraindicat o no es toleren les dosis necessàries per assolir l'objectiu terapèutic.<sup>4,15</sup>

Està descrit que aproximadament el 40-80% dels pacients no assolixen l'objectiu d'uricèmia amb un IXO en monoteràpia.<sup>40</sup> L'estudi transversal GEMA-2,<sup>41</sup> realitzat en unitats de reumatologia espanyoles, va reportar que aproximadament un terç dels pacients amb gota tractats amb una monoteràpia tenien uricèmies fora de l'objectiu terapèutic.

Un aspecte clau de la monoteràpia és l'optimització de la dosi de l'IXO. En la pràctica clínica, a Catalunya,<sup>3</sup> en el període novembre 2016-octubre 2017, 142.951 pacients van rebre un hipouricèmic amb càrrec al CatSalut. Aproximadament el 95% d'ells van estar tractats amb al·lopurinol, menys del 5% amb febuxostat i només 173 pacients van ser tractats amb benzbromarona. Segons dades de l'Institut Català de la Salut en un any, el 65% dels pacients tractats amb un IXO i amb dades analítiques no van tenir els nivells d'àcid úric controlat ( $\text{CAU} > 6 \text{ mg/ml}$ ). Respecte a l'al·lopurinol, només un percentatge mínim va rebre una dosi basal  $> 300 \text{ mg}$ . Per fàrmac, no van assolir les uricèmies objectiu un 53% dels tractats amb febuxostat i el 47,3% dels pacients, tot i tenir una dosi d'al·lopurinol  $\geq 300 \text{ mg}$ .

La no intensificació de l'al·lopurinol és freqüent a la pràctica clínica en el nostre entorn i en altres països similars al nostre<sup>42,43</sup> degut a la toxicitat d'al·lopurinol, principalment a nivell gastrointestinal i les reaccions d'hipersensibilitat. En la majoria dels casos la toxicitat es limita a quadres d'erupcions cutànies lleus i reversibles (0,8%-2%) i només en un 0,4% dels casos pot aparèixer la síndrome d'hipersensibilitat a al·lopurinol que s'acompanya d'una elevada mortalitat (25%).<sup>1</sup>

En un ACA<sup>44</sup> dissenyat amb l'objectiu de titular la dosi de l'al·lopurinol fins a nivells objectiu d'uricèmia va mostrar que pocs pacients (20,2%) van aconseguir dosis superiors a 300 mg i que, tot i això, en el control d'uricèmies va haver-hi molts pacients amb mal control. Es conclou que l'estratègia de titulació de dosi és segura i efectiva, que dosis altes són més eficaces, però que tot i la titulació hi ha un percentatge rellevant de pacients que no aconseguen l'objectiu d'uricèmia.

Com a conclusió, abans d'afegir a l'al·lopurinol un altre fàrmac o substituir aquest, és molt important una correcta titulació de la dosi (p. ex. dosi d'inici de 100 mg/dia i increments de 100 mg cada 2-4 setmanes fins a assolir l'objectiu).<sup>15</sup>

### Pacients que no responen als IXO

En aquests casos, les guies clíniques recomanen associar un uricosúric a l'IXO escollit, ja que hi ha evidència que la biteràpia és més eficaç que la monoteràpia, i l'addició és racional ja que es complementen dos mecanismes d'acció, l'IXO disminueix la producció d'úric i l'uricosúric augmenta la seva eliminació. D'entre els uricosúrics disponibles es troben la benzbromarona i el lesinurad.

La **benzbromarona** és un inhibidor de l'URAT1 que disminueix la reabsorció renal de l'àcid úric. Només està indicada com a monoteràpia quan no es tolera l'al·lopurinol en determinades condicions (gota greu amb necessitat imprescindible d'hipouricèmians, hiperuricèmia amb malaltia renal crònica o trasplantament renal [amb  $\text{ClCr} > 20 \text{ ml/min}$ ]) i sota condicions restringides de dispensació, perquè es van detectar reaccions hepàtiques greus.<sup>40</sup>

Recentment s'ha autoritzat **lesinurad**, un nou uricosúric indicat com a teràpia adjuvant a un IXO per al tractament de la hiperu-

ricèmia en els pacients amb gota que no assoleixen l'objectiu terapèutic en monoteràpia. Inhibeix la recaptació de l'àcid úric en antagonitzar l'URAT1 i, per tant, disminueix la uricèmia.<sup>40</sup> No-més està aprovat en combinació amb un IXO optimitzat (300 mg, o 200 mg en pacients amb ClCr = 30-59 ml/min) i amb finançament restringit a pacients amb una afecció simptomàtica rellevant que no responen a al-lopurinol o febuxostat a dosis màximes tolerades, i se'n restringeix l'ús combinat amb febuxostat únicament quan s'hagi utilitzat prèviament en combinació amb al-lopurinol o quan aquest estigui contraindicat.

El Programa d'harmonització farmacoterapèutica va considerar candidats a rebre aquest fàrmac en l'àmbit del SISCAT (sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya) els pacients adults amb gota en els quals és imprescindible el control de la uricèmia, quan no s'han assolit les uricèmies objectiu amb l'al-lopurinol optimitzat ( $\geq 300$  mg o  $\geq 200$  mg en insuficiència renal lleu-moderada) i no es tolera el febuxostat o aquest està contraindicat.

## Profilaxi de l'atac agut

Paradoxalment, la instauració d'un hipouricèmic o la modificació de la seva dosi pot desencadenar atacs aguts de gota, amb un risc especialment alt si el descens d'uricèmia és molt brusc, es postula que probablement com a conseqüència de la remodelació dels dipòsits de cristalls d'urat durant la redissolució. Així, es recomana prescriure profilaxi antiinflamatòria quan s'inicia l'hipouricèmic, començar l'hipouricèmic a dosis baixes i escalar la dosi gradualment fins a arribar a l'objectiu terapèutic.<sup>34,45</sup>

La majoria de guies recomanen colquicina com a profilaxi d'elecció i, com a alternativa, els AINE a dosis baixes, sempre que no es presentin contraindicacions com la malaltia renal crònica o la insuficiència cardíaca, comorbiditats relativament freqüents en la població amb gota. No hi ha dades de la possible utilitat dels glucocorticoides, per la qual cosa no es recomanen. Tot i que no hi ha consens en la durada d'aquesta profilaxi, d'acord amb els estudis disponibles, es recomana mantenir-la aproximadament 5-6 mesos i reavaluar-la posteriorment.<sup>1,15,28,35</sup>

## Preguntes més freqüents

### 1. S'ha de tractar la hiperuricèmia asimptomàtica?

La determinació plasmàtica d'àcid úric està molt estesa ja que s'assumeix que, a part de ser un factor de risc del desenvolupament de la gota, la hiperuricèmia es relaciona amb diferents alteracions metabòliques, tot i que els estudis indiquen que la utilitat clínica de tractar la hiperuricèmia asimptomàtica és escassa. L'evidència disponible mostra que per a la majoria dels pacients amb hiperuricèmia asimptomàtica el tractament amb al-lopurinol no està justificat perquè el balanç benefici-risc no és favorable excepte en situacions molt concretes, com per exemple en els casos en els quals les concentracions d'àcid úric són extremadament elevades.<sup>46</sup>

D'altra banda, cal recordar que encara que la malaltia renal crònica està associada a la hiperuricèmia, no es disposa d'evidència suficient que permeti recomanar l'ús d'hipouricèmics en pacients asimptomàtics amb l'objectiu específic de retardar la progressió de la malaltia renal crònica.<sup>47</sup>

### És l'al-lopurinol un tractament per a tota la vida?

En principi el tractament hipouricèmic és un tractament crònic per als pacients que han tingut un atac de gota i les concentracions d'àcid úric continuen sent elevades; no obstant això, hi ha determinades situacions clíniques en les quals es podria valorar la retirada de l'al-lopurinol. Per exemple, en el cas que l'atac de gota hagi estat clarament provocat per factors precipitants actualment resolts com ara una insuficiència renal aguda, la utilització de diürètics o el consum d'alcohol.

En qualsevol cas, per tal de valorar la retirada s'han de tenir en compte una sèrie d'aspectes:<sup>48</sup>

- La presència de factors que hagin pogut contribuir a l'atac de gota
- Temps sense atacs aguts de gota
- Concentracions d'àcid úric
- Dosis d'al-lopurinol

En aquells casos amb llargs períodes sense atacs aguts de gota i quan les concentracions d'àcid úric es trobin dins la normalitat, la retirada d'una dosi baixa ( $\leq 100$  mg) podria ser raonable, ja que en principi no s'espera un increment de les concentracions d'àcid úric superiors al 50%.

Malgrat això, cal recordar que **es recomana mantenir** indefinidament l'al-lopurinol en les situacions següents:

- Atacs recurrents de gota
- Presència de tofus
- Evidència de nefrolitiasi
- Comorbiditats com malaltia renal crònica greu o una malaltia mieloproliferativa

### Pot ser un medicament la causa de la hiperuricèmia?

Sí, en els pacients amb hiperuricèmia és freqüent trobar comorbiditats associades que requereixen tractament farmacològic i és possible que algun d'aquests medicaments puguin induir hiperuricèmia.<sup>49</sup> Cal tenir precaució per tal d'evitar una cascada terapèutica que es defineix com a aquelles situacions en les quals es prescriu un nou fàrmac per tractar signes o símptomes que han estat en realitat provocats per l'efecte advers d'un medicament, però que no estan reconeguts com a tal i que erròniament s'interpreta com un nou trastorn.

Els diürètics, especialment les tiazides i els diürètics de nansa, són els medicaments que clàssicament s'han relacionat amb la hiperuricèmia, no obstant això, hi ha altres que també s'han associat amb increment de les concentracions d'àcid úric (vegeu la taula).<sup>35,49</sup>

**Taula. Relació de medicaments que freqüentment poden induir hiperuricèmia. Adaptada de Salem *et al.*<sup>49</sup>**

Medicament o grup terapèutic	Possible mecanisme d'acció
Medicaments tuberculoestàtics	Increment de la reabsorció renal d'àcid úric Disminució de la secreció renal d'àcid úric Reducció de la fracció d'excreció d'àcid úric
Aspirina (dosis baixes)	Increment de la reabsorció renal d'àcid úric Disminució de la secreció renal d'àcid úric
Diürètics	Increment de la reabsorció renal d'àcid úric Reducció del volum
Quimioteràpia citotòxica	Disrupció massiva de les cèl·lules tumorals
Immunosupressors	Increment de la reabsorció renal d'àcid úric Disminució de la filtració glomerular Reducció de l'excreció renal d'urat
Testosterona	Increment de la reabsorció renal d'àcid úric
Acitretina	Increment de la producció d'àcid úric
Didanosina + ritonavir	Desconegut
Filgrastim	Increment de taxa de recanvi cel·lular
L-Dopa	Disminució de l'excreció renal d'àcid úric
Omeprazole	Desconegut
Peg-interferó + ribavirina	Desconegut
Sildenafil	Desconegut
Teriparatida	Increment de les concentracions d'hormona paratiroidal
Ticagrelor	Increment de la síntesi d'àcid úric Disminució de la secreció renal d'àcid úric
Topiramata	Inhibició dels enzims de l'anhidrasa carbònica

Els estudis mostren que 2 de cada 3 pacients amb hiperuricèmia induïda per medicaments romandran asimptomàtics.<sup>49</sup> No es disposa de guies de pràctica clínica per a la prevenció de la hiperuricèmia induïda per medicaments. No obstant això, per als pacients en tractament amb aquests medicaments es recomana:

- Manteniment d'una correcta hidratació
- Monitoratge periòdica de les concentracions d'àcid úric
- Monitoratge dels símptomes que precedeixen a un atac de gota

## Punts clau

- Cal oferir als pacients recomanacions sobre canvis en l'estil de vida centrats en l'activitat física, el control del pes i en una dieta equilibrada amb l'objectiu de reduir el risc CV i altres comorbiditats relacionades.
- Quan un pacient presenta un atac agut de gota, cal iniciar el tractament del dolor i la inflamació al més aviat possible amb AINE o colquicina, que es consideren els fàrmacs de primera elecció.
- L'objectiu terapèutic amb més consens és assolir uricèmies < 6 mg/dl, tot i que es poden recomanar nivells més baixos per disminuir la càrrega de cristalls d'urat més ràpidament, sobretot en la gota greu.
- El fàrmac d'elecció continua sent l'al·lopurinol, degut al seu perfil d'eficàcia, seguretat i a una gran experiència d'ús. Abans d'afegir un altre fàrmac o substituir aquest, és molt important una correcta titulació de la dosi de l'al·lopurinol.
- L'evidència disponible mostra que per a la majoria dels pacients amb hiperuricèmia asimptomàtica, el tractament amb al·lopurinol no està justificat ja que el balanç benefici-risc no és favorable.
- Els diürètics, però també altres medicaments, s'han associat al desenvolupament hiperuricèmia. Cal revisar la medicació concomitant del pacient i valorar alternatives per tal d'evitar una cascada terapèutica.

# Bibliografia

1. Sociedad Española de Reumatología (SER). Guía de práctica clínica para el manejo de la gota. 2013 [Internet]. [consulta: 27 febrer 2019]. Disponible a: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/GPC-Gota13.pdf>
2. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1431–46.
3. Lesinurad per al tractament de la hiperuricèmia en pacients amb gota. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. CatSalut. 2018 [Internet]. Barcelona. Disponible a: [http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveïdors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/lesinurad-hiperuricemia/informe-tecnic-CAMAPCE-lesinurad-hiperuricemia.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveïdors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/lesinurad-hiperuricemia/informe-tecnic-CAMAPCE-lesinurad-hiperuricemia.pdf)
4. Hui M, Carr A, Cameron S, Davenport G, Doherty M, Forrester H, et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology*. 2017 Jul 1;56(7):e1–20.
5. Cea Soriano L, Rothenbacher D, Choi HK, García Rodríguez LA. Contemporary epidemiology of gout in the UK general population. *Arthritis Res Ther*. 2011 Mar 3;13(2):R39.
6. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hazen SL, Hoogwerf BJ. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: A preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb;58(2):623–30.
7. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, Cronin CJ, Abdalla AA, Kiernan TJ, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*. 2013 Jul;106(7):647–58.
8. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*. 2007 Aug 21;116(8):894–900.
9. Kuo C-F, See L-C, Luo S-F, Ko Y-S, Lin Y-S, Hwang J-S, et al. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):141–6.
10. Cohen SD, Kimmel PL, Neff R, Agodoa L, Abbott KC. Association of incident gout and mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov 8;19(11):2204–10.
11. Kim SY, De Vera MA, Choi HK. Gout and mortality. *Clin Exp Rheumatol*. 26(5 Suppl 51):S115–9.
12. Chandratte P, Roddy E, Clarson L, Richardson J, Hider SL, Mallen CD. Health-related quality of life in gout: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Nov;52(11):2031–40.
13. Sivera F, Andrés M, Quilis N. Diagnóstico y tratamiento de la gota. *Med Clin (Barc)*. 2017 Mar 22;148(6):271–6.
14. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2039–52.
15. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29–42.
16. Moi JH, Sriranganathan MK, Edwards CJ, Buchbinder R. Lifestyle interventions for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;(5):CD010039.
17. Desseñ PH, Shipton EA, Stanwix AE, Joffe BI, Romagosa J. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2000 Jul;59(7):539–43.
18. Zhu Y, Zhang Y, Choi HK. The serum urate-lowering impact of weight loss among men with a high cardiovascular risk profile: the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Rheumatology*. 2010 Dec 1;49(12):2391–9.
19. Qaseem A, Harris RP, Forcica MA, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Jan 3;166(1):58.
20. An update on the management of gout. *Drug Ther Bull*. 2018 Jan 11;56(1):9–12.
21. Anònim. Gota, ¿Una vieja conocida? *INFA*. 2012;20(6).
22. van Durme CMPG, Wechalekar MD, Buchbinder R, Schlesinger N, van der Heijde D, Landewé RBM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane database Syst Rev*. 2014 Sep 16;(9):CD010120.
23. Treatment of gout flares - UpToDate [Internet]. [consulta: 5 novembre 2018]. Disponible a: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-gout-flares?sectionName=Safety of colchicine&topicRef=15800&anchor=H351173490&source=see\\_link#H351173490](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-gout-flares?sectionName=Safety%20of%20colchicine&topicRef=15800&anchor=H351173490&source=see_link#H351173490)
24. Nota informativa sobre colchicina: casos de sobredosis graves por errores de medicación [Internet]. [consulta: 5 novembre 2018]. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/usoHumano/seguridad/2010/NL\\_2010-11\\_colchicina.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/usoHumano/seguridad/2010/NL_2010-11_colchicina.htm)
25. Janssens HJ, Lucassen PL, Van de Laar FA, Janssen M, Van de Lisdonk EH. Systemic corticosteroids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 23;(2):CD005521.
26. Ficha técnica ilaris 150 mg/ml solución inyectable. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. [consulta: 5 març 2019]. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109564004/FT\\_109564004.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109564004/FT_109564004.html)
27. Canakinumab for gout attacks. Too risky. *Prescrire Int*. 2014 Jul;23(151):178.
28. 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 (ESCISt). *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct 28;65(10):1312–24.
29. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum*. 2002 Aug 15;47(4):356–60.
30. Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum*. 2004 Jun 15;51(3):321–5.
31. Pascual E, Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Ann Rheum Dis*. 2007 Aug 12;66(8):1056–8.
32. McCarthy GM, Barthelemy CR, Veum JA, Wortmann RL. Influence of antihyperuricemic therapy on the clinical and radiographic progression of gout. *Arthritis Rheum*. 1991 Dec;34(12):1489–94.
33. Dalbeth N, Doyle AJ, McQueen FM, Sundry J, Baraf HSB. Exploratory study of radiographic change in patients with tophaceous gout treated with intensive urate-lowering therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jan;66(1):82–5.
34. 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 antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1447–61.
35. Prevention of recurrent gout: Pharmacologic urate-lowering therapy and treatment of tophi. UpToDate [Internet]. [consulta: 25 juliol 2016]. Disponible a: <http://www.uptodate.com>
36. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1200–10.
37. Larsen KS, Pottegård A, Lindegaard HM, Hallas J. Effect of Allopurinol on Cardiovascular Outcomes in Hyperuricemic Patients: A Cohort Study. *Am J Med*. 2016 Mar;129(3):299–306.e2.
38. Singh JA, Ramachandran R, Yu S, Curtis JR. Allopurinol use and the risk of acute cardiovascular events in patients with gout and diabetes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Dec 14;17(1):76.
39. Luk AJ, Levin GP, Moore EE, Zhou X-H, Kestenbaum BR, Choi HK. Allopurinol and mortality in hyperuricemic patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jul 1;48(7):804–6.
40. EPAR Zurampic. European Medicines Agency. 2017 [Internet]. [consulta: 27 febrer 2019]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/zurampic-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/zurampic-epar-public-assessment-report_en.pdf)
41. Perez Ruiz F, Sanchez-Piedra CA, Sanchez-Costa JT, Andrés M, Diaz-Torne C, Jimenez-Palop M, et al. Improvement in Diagnosis and Treat-to-Target Management of Hyperuricemia in Gout: Results from the GEMA-2 Transversal Study on Practice. *Rheumatol Ther*. 2018 Jun 4;5(1):243–53.
42. Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jul 1;56(7):1144–53.
43. Perez-Ruiz F, Carmona L, Yébenes MJG, Pascual E, de Miguel E, Ureña I, et al. An audit of the variability of diagnosis and management of gout in the rheumatology setting: the gout evaluation and management study. *J Clin Rheumatol*. 2011 Oct;17(7):349–55.
44. Becker MA, Fitz-Patrick D, Choi HK, Dalbeth N, Storgard C, Cravets M, et al. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The LASSO study. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Oct;45(2):174–83.
45. Feng X, Li Y, Gao W. Prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: a retrospective research. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):21460–5.
46. Tractament de la hiperuricèmia asimptomàtica. Essencial. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. 2016 [Internet]. [consulta: 13 març 2019]. Disponible a: [http://essencial.salut.gencat.cat/ca/details/Article/Hiperuricemia\\_asimptomatica\\_Essencial\\_set2016](http://essencial.salut.gencat.cat/ca/details/Article/Hiperuricemia_asimptomatica_Essencial_set2016)
47. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia renal crònica. Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut. [Internet]. Disponible a: [http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveïdors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/phf\\_apc/protocols/Malaltia\\_renal/MALATIA-RENAL-CRONICA\\_Definitiva.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveïdors_professionals/medicaments_farmacia/phf_apc/protocols/Malaltia_renal/MALATIA-RENAL-CRONICA_Definitiva.pdf)
48. A guide to deprescribing allopurinol. Deprescribing guides. Primary Health Tasmania. 2016 [Internet]. [consulta: 13 març 2019]. Disponible a: <https://www.primaryhealthtas.com.au/wp-content/uploads/2018/09/A-Guide-to-Deprescribing-Allopurinol.pdf>
49. Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, Hmouda H. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology*. 2016 Aug 7;56(5):kew293.

Data de redacció: **Febrer 2019**

En el pròxim número: **Tractament farmacològic del dolor neuropàtic: actualització i controvèrsies**  
**Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya**

**Direcció:** Marta Chandre

**Subdirecció:** Joaquín Delgadillo

**Coordinació editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Pilar López Calahorra

**Comitè científic:** Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madriderjos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Diego Mena, Eva Martínez, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

**Secretaria Tècnica:** Ester Saperas

**Suport tècnic:** CedimCat

**ISSN:** 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca/>

