

Tratamiento de la gota: reflexiones desde el estudio GEMA

Fernando Pérez Ruiz

Facultativo Especialista de Área. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. España.

Aunque se han realizado encuestas sobre el manejo de la gota, adolecíamos de estudios de auditoría que evaluaran el diagnóstico y el tratamiento en la práctica clínica real. Este estudio aborda la adecuación del manejo clínico de la gota en España, por los especialistas en reumatología, a las recomendaciones EULAR sobre diagnóstico y tratamiento en una muestra representativa de 803 pacientes de 41 unidades. La adecuación al diagnóstico fue baja, pues sólo el 26% tenían un diagnóstico basado en la visualización de cristales. El tratamiento de los episodios de inflamación aguda fue adecuado, si bien las dosis de fármacos fueron variables y su ajuste por comorbilidad no está contemplado en las recomendaciones EULAR. La adecuación al control de la uricemia en los valores recomendados fue baja, ya que menos de la mitad de los pacientes mostraron uricemia < 6 mg/dl, sin apreciarse un ajuste de las dosis de fármacos hipouricemiantes para reducir la uricemia ni cambio o combinación de éstos en casos de insuficiente control de la uricemia.

Palabras clave: Gota. Diagnóstico. Tratamiento. Auditoría.

Treatment of Gout: Reflections From the GEMA Study

Evaluation of clinical handling of gout come from published surveys, but no audit on daily clinical practice has been published yet. The present study issues an audit of rheumatology practice in Spain for the diagnosis and treatment of gout from data of 803 patients from 41 rheumatology units, and related to the EULAR recommendations. Gout diagnosis was crystal-based in 26% of the patients. Treatment of acute gout was mostly adequate to recommendations, although adjustment for co-morbidities was not discussed in the EULAR recommendations. Serum urate levels <6 mg/dL, as recommended, were retrieved from less than half the files of the patients. No tendency to rise, swift or combine

urate-lowering drugs was observed despite poor control of serum urate levels.

Key words: Gout. Diagnosis. Treatment. Audit.

El diagnóstico infrecuentemente se basa en la visualización de cristales de urato en muestras biológicas obtenidas a tal propósito.

El tratamiento agudo de la gota muestra un buen ajuste a las recomendaciones EULAR, si bien en ellas no se mencionan dosis ni pautas concretas o ajustes de dosis o tiempo de tratamiento por comorbilidad. El inicio o cambio de dosis de fármacos hipouricemiantes es relativamente frecuente.

La implementación de medidas generales consta con escasa frecuencia en la historia y en un tercio de los pacientes no consta prescripción de profilaxis de los episodios de inflamación aguda.

El tratamiento hipouricemiente es conservador en cuanto a dosis y frecuencia de cambio o combinación de fármacos en caso de insuficiente control de la uricemia.

Las cifras de uricemia se ajustan más a la normalidad o el límite superior de "normouricemia" que a valores suficientes para asegurar la desaturación de los depósitos tisulares de urato.

El estudio GEMA: antecedentes

El estudio GEMA (Gota, Evaluación del Manejo) surgió de la inquietud por conocer si el manejo (entiéndase diagnóstico y tratamiento) de la gota en España por los especialistas en reumatología seguía, en la práctica clínica, las recomendaciones de la literatura.

En principio, el diagnóstico de la gota es de los pocos en reumatología con un estándar claramente definido (la visualización de cristales de urato monosódico en muestras de líquido sinovial o de aspirado de nódulos sospechosos de ser tofos) y un tratamiento farmacológico (para la hiperuricemia) con más de 40 años de vigencia tanto para el alopurinol como para la benzobromarona, especialmente teniendo en cuenta que actualmente los reumatólogos somos, junto con los nefrólogos, los únicos especialistas autorizados a prescribirlos.

Correspondencia: Dr. F. Pérez Ruiz.
Sección de Reumatología. Hospital de Cruces.
Pza. Cruces, s/n. 48600 Baracaldo. Vizcaya. España.
Correo electrónico: fernando.perezruiz@osakidetza.net

El GEMA abordaba un planteamiento rupturista: ¿podemos asumir como real que, cuando se encuesta a especialistas, el 80% responde que basa su diagnóstico en el estándar¹ y el 84% de los encuestados aseguran que su objetivo terapéutico es mantener las cifras de uricemia por debajo de 6 mg/dl, en un tratamiento que al menos el 90% sostiene mantener más de 6 años?¹. Sólo una auditoría sobre historias clínicas permitiría sustentar tales afirmaciones.

Contraviniendo las normas editoriales al uso, creo que es aquí, en la introducción y no al final del texto, donde se debe resaltar la labor de todos los investigadores que han participado, y muy especialmente Loreto Carmona y Milena Gobo por la Fundación Española de Reumatología, así como el apoyo de la propia FER y MSD.

Los resultados preliminares, pendientes de ser remitidos para publicación, pueden ya inducir a una reflexión sobre nuestros puntos fuertes y nuestras carencias en el abordaje diagnóstico y terapéutico de la gota. Yo el primero, he percibido especialmente las segundas al cumplimentar los cuestionarios y ello podrá, a fin de cuentas, repercutir en una mejor atención a mis pacientes.

Métodos

Se diseñó un estudio transversal de auditoría mediante la recogida de datos retrospectiva procedentes de historias clínicas y muestreo probabilístico estratificado por conglomerados en dos etapas. Primero se estratificó el territorio nacional en 15 estratos definidos por las distintas comunidades autónomas. Se realizó un sorteo de centros en cada estrato proporcional al tamaño poblacional de mayores de 50 años. A continuación se contactó con los centros seleccionados. De los 50 centros invitados a participar, 41 dieron su consentimiento. Este estudio fue evaluado y aceptado por el Comité de Ética e Investigación del País Vasco.

En cada centro se seleccionaron las historias clínicas de pacientes en cuyos historia, informes o listados de gestión administrativa apareciera cualquier diagnóstico identificativo de gota (CIE-9 274, 274.0, 274.8, 274.81, 274.82, 274.89 y 274.9) que hubieran acudido en el último año (octubre de 2005 a octubre de 2006) a las consultas de reumatología de los centros seleccionados y además tener mínimo 1 año de enfermedad desde el diagnóstico a la fecha de la visita considerada para la inclusión de la historia en la revisión. En cada centro se seleccionó a 20 pacientes por muestreo aleatorio simple, para obtener un número estimado de historias revisadas de 900 pacientes.

Objetivos

La variable principal del estudio es el grado de ajuste, general y por apartados, a las recomendaciones para el

manejo de la gota de EULAR, basadas en la mejor evidencia disponible sobre gota^{2,3}.

Existen 22 recomendaciones EULAR para el manejo de la gota; las 10 primeras relativas al diagnóstico y las siguientes 12 relativas al tratamiento. Para evaluar la adecuación de la práctica clínica a estas recomendaciones, se elaboró un cuestionario que recogía los siguientes apartados: *a)* diagnóstico; *b)* comorbilidad y factores de riesgo; *c)* valoración de la enfermedad; *d)* tratamiento no farmacológico: modificación del estilo de vida; *e)* tratamiento farmacológico del ataque agudo; *f)* tratamiento farmacológico crónico, y *g)* seguimiento. Para cada recomendación se estableció qué se entiende por ajuste a la recomendación, puntuando 0 o 1, si bien se diseñaron también ajustes intermedios.

Además, las diversas variables estudiadas permitirían evaluar las posibles causas de variabilidad o de desajuste respecto de las recomendaciones, caso de que las hubiera, así como tener por primera vez datos de la población de pacientes con gota manejados en reumatología.

Resultados

Se revisó un total de 803 historias clínicas en 41 centros, lo que supone un 89% del tamaño muestral predeterminado, si bien la estimación se hizo para un seguimiento mínimo del 30%, cifra que se superó ampliamente. Debe tenerse en cuenta que los resultados se basan en los datos presentes en las historias y que la ausencia de datos puede llevar a distintas interpretaciones.

La población estudiada está formada por un 94% de varones, con una media de edad de 60 años y una media de edad al inicio de los síntomas de 49 años, con una demora entre el inicio de la clínica y su derivación a reumatología de 5 años. El seguimiento medio en el momento de la revisión de datos era de 6 años.

Diagnóstico

Partiendo de la base de que nunca podremos tener la seguridad sobre la idoneidad del tratamiento si no estamos seguros del diagnóstico, debemos hacer una breve reseña al resultado general del diagnóstico nosológico.

En 35/41 (85%) unidades se dispone de microscopio, si bien sólo en 25 de ellas el estudio del líquido sinovial se hace preferentemente en la unidad de reumatología. Sin embargo, sólo en 209/803 (26%) historias constaba que el diagnóstico se había realizado por visualización de cristales, con un intervalo de confianza (IC) del 95% entre el 25% y el 30%. En la mayoría (80%) de los casos las muestras procedían de pacientes con episodios de artritis aguda, en el 15% de tofos y sólo en un 5% de líquido sinovial de articulaciones previamente sintomáticas.

Por ello, el ajuste a las recomendaciones EULAR es bajo. No obstante, la práctica habitual no parece diferir de nuestros resultados. El diagnóstico por cristales no es una herramienta empleada frecuentemente. En tres ensayos clínicos aleatorizados recientemente publicados sobre tratamiento hipouricemiante⁴⁻⁶, la recomendación OMERACT de emplear el diagnóstico por cristales como criterio de inclusión⁷ no se ha seguido, e incluso en uno de ellos el criterio de inclusión era tan laxo como "hiperuricemia y síntomas de gota"⁴. Es más, aunque se ha publicado que la respuesta a la aplicación local de frío discrimina entre episodios de inflamación aguda por gota frente a otras etiologías⁸, no parece que vaya a convertirse en práctica habitual, también alejada del estándar óptimo.

Tratamiento de los episodios de inflamación aguda

Se prescribió antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a dos tercios de los pacientes para controlar los episodios de inflamación aguda. Se recogieron pautas de tratamiento hasta con 20 AINE, si bien la indometacina y el diclofenaco suponían dos tercios de las prescripciones. Se prescribieron dosis superiores a las registradas en 5/20 AINE. Si bien no supusieron más de un 3% de todas las prescripciones, en cuanto al diclofenaco retardado, en el 25% de los casos la prescripción fue superior a la registrada. En dos tercios de los pacientes se prescribió además colchicina, en dosis de profilaxis.

El tratamiento con corticoides se prescribió a un quinto de los pacientes, mayoritariamente por la vía oral.

Estas pautas están ajustadas a las recomendaciones EULAR, si bien en éstas no se hace una mención específica de reducir las dosis en pacientes con comorbilidad. Nuestros resultados son sorprendentemente similares a los publicados más recientemente, tanto en pacientes hospitalizados⁹ como en encuestas a pacientes¹⁰ o a especialistas¹.

Aunque no incluida en las recomendaciones EULAR, los expertos desaconsejan el inicio o el cambio de pauta del tratamiento hipouricemiante durante los episodios agudos de inflamación¹¹, e incluso lo consideran un criterio de tratamiento inadecuado en evaluaciones sobre la idoneidad del tratamiento de los episodios de inflamación aguda en la gota¹⁰. En el GEMA, en un 10% de los pacientes se inició el tratamiento hipouricemiante y en otro 10% se modificó (suspensión o cambio de dosis). Sin embargo, ésta es una práctica más frecuente de lo que se estima, y se ha comunicado hasta en el 30% de los reumatólogos y un 25-50% de los médicos de familia^{10,12}.

Medidas generales y profilaxis de los episodios de inflamación aguda

La implementación de medidas generales no fue general: restricción de etanol en el 60% y reducción del so-

bre peso en el 40% de los casos, sólo discretamente mejores de la comunicada entre médicos de familia en el Reino Unido¹³.

En un tercio de las historias no constaba que se le prescribiera profilaxis, y la colchicina fue prescrita más frecuentemente que los AINE con una relación 2:1. Estas cifras son más bajas que las publicadas de un 90% para reumatólogos^{1,12} y un 37% para médicos de familia¹², si bien estos datos procedían de una encuesta y no de una auditoría.

Tratamiento hipouricemiante

El tratamiento hipouricemiante se había prescrito al 90% de los pacientes, que fueron seguidos una media de 6 años en el 85% de los casos. A la práctica totalidad de los pacientes se les había prescrito alopurinol (98%), y benzobromarona sólo a un 6%. Estas cifras son ampliamente mejores que las comunicadas en atención primaria en Estados Unidos, donde sólo al 66% se le prescribió tratamiento hipouricemiante y sólo el 18% seguía con él a los 24 meses¹⁴. En la mitad de los pacientes no se prescribió una dosis baja, con incrementos graduales (recomendación EULAR), ya que los descensos bruscos de uricemia se asocian a mayor frecuencia de episodios de inflamación aguda al inicio del tratamiento hipouricemiante¹⁵.

Sin embargo, el análisis de los resultados del tratamiento hipouricemiante en la uricemia no son óptimos: sólo un 46% de los pacientes no mostraba cifras de uricemia < 6 mg/dl (recomendación EULAR) en la última determinación. Dos factores mostraron relación con cifras menos elevadas de uricemia: tomar tratamiento (frente a no tomarlo) y tomar benzobromarona (frente a alopurinol). Las dosis medias de alopurinol no llegaron a los 300 mg/día y sólo 45 pacientes (el 10% de los no controlados) recibieron benzobromarona (en monoterapia o combinación con alopurinol). Por ello, a pesar de la posibilidad de subir las dosis de alopurinol, cambiar a benzobromarona o combinar ambos, cuya eficacia ha sido probada¹⁶⁻¹⁸, parece existir una actitud "complaciente o conservadora", si bien la ausencia de datos sobre cumplimentación debe hacernos tomar estos datos con cautela. Así, mientras que los pacientes sin tratamiento hipouricemiante mostraban una uricemia media de 7,5 (IC del 95%, 7-8) mg/dl, los tratados tenían una media de 6,8 (IC del 95%, 6,6-6,9) mg/dl. Estos resultados indican que el objetivo del tratamiento hipouricemiante sería conseguir valores cercanos a los de "normouricemia" más que concentraciones de urato por debajo del punto de saturación en plasma.

Grupo de estudio GEMA

Garrido García J, Fundación Española de Reumatología, Madrid; Gobbo Montoya M, Fundación Española

de Reumatología, Madrid; García de Yébenes MJ, Fundación Española de Reumatología, Madrid; Aramburu Albizuri JM, Hospital de Basurto, Vizcaya; Atanes Sandoval A, C.H.U. Juan Canalejo, La Coruña; Aznar Villacampa E, H. Reina Sofía, Navarra; Babío Herráez J, H. Cabueñes, Asturias; Bermúdez Torrente A, H.U. Virgen de la Arrixaca, Murcia; Blanco Rodríguez J, C.H.U. de Santiago, La Coruña; Bonilla Hernán G, C.U. La Paz, Madrid; Cantabrana Alútiz A, H. U. Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife; Carreño Pérez L, H.G.U. Gregorio Marañón, Madrid; Carro Martínez A, H. de La Plana, Castellón; Cejas Cáceres P, C.H. Virgen del Rocío, Sevilla; De Agustín De Oro JJ, H. General Vall d'Hebron, Barcelona; De Prado Peña L, H. Mútua de Terrassa, Barcelona; Delgado Beltrán C, H. Clínico U. Lozano Blesa, Zaragoza; Díaz Torné C, H.U. de Bellvitge, Barcelona; Escudero Cordovés Rego G, C.H. Carlos Haya, Málaga; Escudero Contreras A, H. Reina Sofía, Córdoba; Espadaler Poch L, C.A. Son Dureta, Baleares; Faus Riera S, H. General de Catalunya, Barcelona; Fernández Berrizbeitia O, Hospital de Basurto, Vizcaya; Fernández Dapica P, H. 12 de Octubre, Madrid; Fernández Domínguez L, C.H. de Ourense; Fiter Arete J, C.A. Son Dureta, Baleares; García Aparicio A, H. Virgen de la Salud, Toledo; García Borrás JJ, Hospital Universitario La Fe, Valencia; García De Vicuña R, H.U. de La Princesa, Madrid; García López A, C.H. Virgen del Rocío, Sevilla; Giménez Úbeda E, H. Miguel Servet, Zaragoza; Gorordo Olaizola JM, Hospital de Basurto, Vizcaya; Hernández Sanz A, H. Virgen de la Salud, Toledo; Juanola Roura J, H.U. de Bellvitge, Barcelona; Lajas Petisco C, C.U. San Carlos, Madrid; Lisbona Muñoz M, C.H. Virgen del Rocío, Sevilla; Llanes Gómez M, H.U. Puerta del Mar, Cádiz; López Domínguez L, Donostia Ospitalea, Guipúzcoa; López González R, C.U. San Carlos, Madrid; López Lasanta M, C.H. Carlos Haya, Málaga; Loza Santamaría E, C.U. San Carlos, Madrid; Lozano Sáez AJ, H. de La Plana, Castellón; Macías Fernández I, H.U. Puerta del Mar, Cádiz; Martínez Prada C, C.U. San Carlos, Madrid; Morlá Novell R, H. de Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona; Mosquera Martínez JA, C.H. de Pontevedra; Mundo Guinot J, H. Clínic i Provincial, Barcelona; Muñoz Guillén ML, Hospital Universitario La Fe, Valencia; Naranjo Hernández A, C.H. Dr. Negrín, Las Palmas; Negueroles Albuixes R, Hospital Universitario La Fe, Valencia; Quevedo Abeledo JC, C.H. Dr. Negrín, Las Palmas; Peiró Calizo E, H.U. Marqués de Valdecilla, Cantabria; Pérez Pampín E, C.H.U. de Santiago, La Coruña; Poveda Elices MJ, H.U. de Tarragona Joan XXIII, Tarragona; Rodríguez Rodríguez L, C.U. San Carlos, Madrid; Ruiz Martínez P, C.H. de Soria; Salvador Alarcón G, H. Mútua de Terrassa,

Barcelona; Salvatierra Osorio J, C.H. Virgen de las Nieves, Granada; Solís Díaz R, H.G. de Jerez de la Frontera, Cádiz; Torrente Segarra V, H. de la Santa Creu, Barcelona; Ucar Angulo E, Hospital de Basurto, Vizcaya; Valero Saiz J, H. General Vall d'Hebron, Barcelona; Valero Sanz JL, Hospital Universitario La Fe, Valencia; Vesga Carasa JC, Hospital Txagorritxu, Álava; Zarco Montejo P, F.H. Alcorcón, Madrid.

Bibliografía

- Schlesinger N, Moore DF, Sun JD, Schumacher HR Jr. A survey of current evaluation and treatment of gout. *J Rheumatol.* 2006;33:2050-2.
- Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout Part I. Diagnosis. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1301-11.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pacual 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.
- Ganson NJ, Kelly SJ, Scarlett E, Sundry JS, Hershfield MS. Control of hyperuricemia in subjects with refractory gout, and induction of antibody against poly(ethylene) glycol (PEG), in a phase I trial of subcutaneous PEGylated urate oxidase. *Arthritis Res Ther.* 2005;8:R12.
- Reinders MK, Van Roon EN, Houtman PM, Brouwers JR, Jansen TL. Biochemical effectiveness of allopurinol and allopurinolprobenecid in previously benzbromarone-treated gout patients. *Clin Rheumatol.* 2007;26: 1459-65.
- Reinders MK, Van Roon EN, Jansen TL, Delsing J, Griep EN, Hoekstra M, et al. Efficacy and tolerability of urate lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann Rheum Dis.* 2008 [en prensa].
- Schumacher HR Jr, Edwards LN, Perez-Ruiz F, et al. Outcome measures for acute and chronic gout. *J Rheumatol.* 2005;32:2452-5.
- Schlesinger N. Response to application of ice may help differentiate between gouty arthritis and other inflammatory arthritides. *J Clin Rheumatol.* 2006;12:275-6.
- Petersel D, Schlesinger N. Treatment of acute gout in hospitalized patients. *J Rheumatol.* 2007;34:1566-8.
- Neogi T, Hunter DJ, Chaisson CE, 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.
- Schlesinger N, Schumacher HR Jr. Gout: can management be improved? *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13:240-4.
- Bellamy N, Gilbert JR, Brooks PM, Emmerson BT, Campbell J. A survey of current prescribing practices of antiinflammatory drugs and urate lowering drugs in gouty arthritis in the province of Ontario. *J Rheumatol.* 1988;15:1841-7.
- Roddy E, Zhang W, Doherty M. Concordance of the management of chronic gout in a UK primary-care population with the EULAR gout recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1311-5.
- Riedel AA, Nelson M, Joseph-Ridge N, Wallace K, MacDonald PA, Becker M. Compliance with allopurinol therapy among managed care enrollees with gout: A retrospective analysis of administrative claims. *J Rheumatol.* 2006;31:1575-81.
- Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005;353:2450-61.
- Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Herrero-Beites A, Garcia-Erauskin G, Ruiz-Lucea E. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:545-9.
- Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ, Herrero-Beites AM, Ruiz-Lucea E, Garcia-Erauskin G, et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment. An open, randomized, actively controlled. *J Clin Rheumatol.* 1999;5:49-55.
- 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;47:356-60.