



EFFECTS OF FOODS IN THE THERAPEUTIC APPROACH OF PATIENTS WITH GOUT



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Patricia Rodríguez Ordóñez



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Farmacia

Trabajo de Fin de Grado

Grado en Farmacia

EFFECTOS DE LOS ALIMENTOS EN EL ABORDAJE TERAPÉUTICO DE PACIENTES CON GOTA

Alumna: Patricia Rodríguez Ordóñez

Sevilla, septiembre 2022

Departamentos de Farmacología

Tutora: Dra. Isabel Villegas Lama

Revisión bibliográfica

RESUMEN

La gota es una enfermedad metabólica caracterizada por la acumulación de cristales de urato monosódico (USM) que producen una respuesta inflamatoria mayormente en las articulaciones, tejido sinovial, hueso y piel. Esta acumulación es el resultado de una hiperuricemia persistente. Esos cristales de USM son la forma sólida de ácido úrico, el metabolismo final de las purinas. Como consecuencia se origina una inflamación, dolor e incluso un deterioro oligoarticular y poliarticular. La sobresaturación de ácido úrico puede ser causa por varios factores como hiperuricemia, dieta, consumo de alcohol, medicamentos, consumo de fructosa, obesidad etc.

En la actualidad existen tratamiento para prevenir y para tratar la gota. Así, pues el mejor tratamiento es el que cumple con estos objetivos y presenta el menor número de reacciones adversas, siendo el tratamiento de primera elección la colchicina. No obstante, un abordaje terapéutico desde la modificación dietética podría ser beneficiosa para estos pacientes, e incluso evitar la toma de fármacos mientras que se mantienen controlados los niveles de ácido úrico.

El objetivo principal de este estudio ha sido conocer que alimentos y/o alimentación podrían beneficiar o perjudicar a pacientes con gota.

Para ello se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sistemática en PubMed y en Scopus.

Entre los resultados más significativos encontramos que los alimentos como vegetales, frutas, fructosa natural y algunos productos de soja disminuyen la concentración de ácido úrico sérico. Sin embargo, la fructosa artificial aumenta esa concentración.

Tras la revisión, proponemos un tríptico informativo para el paciente y cuidadores con objeto de cooperar a su conocimiento de la enfermedad, a un abordaje terapéutico que facilite al paciente la adherencia al tratamiento e informar de los alimentos y fármacos que le inducen esa enfermedad.

Palabras claves: USM (cristales de urato monosódico), gota, hiperuricemia, dieta, AU (ácido úrico).

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. Introducción | 1 |
| 1.1 Una pincelada de historia, concepto y sintomatología asociada. | 1 |
| 1.2 Lugar de afectación, tipos de gotas y fases | 2 |
| 1.3 Factores | 3 |
| 1.4 Epidemiología. | 4 |
| 1.5 Patogenia | 5 |
| 1.6 Diagnóstico. | 8 |
| 1.7 Tratamiento farmacológico. | 10 |
| 1.8 Dieta | 14 |
| 2. Objetivos | 14 |
| 3. Material y métodos | 14 |
| 4. Resultados y discusión | 17 |
| 5. Conclusiones | 26 |
| 6. Bibliografía | 27 |
| 7. Anexos | 29 |
| 7.1 Anexo I: relación de tablas de resultados. Tabla 1 | 30 |
| 7.2 Anexo II: abreviaturas y acrónimos. | 32 |
| 7.3 Anexo III: tríptico informativo para el paciente y cuidadores. | 34 |

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Una pincelada de historia, concepto y sintomatología asociada

La gota es conocida desde la antigüedad. En la época de Hipócrates (siglo V a. C) se denominaba con el nombre de podagra (de pod[o]: pie y ágra: caza, cepo, es decir, <cepo que coge el pie>). Sin embargo, la palabra gota deriva del latín gutta, la gota que se denomina podagra o artritis.

Se sabe que muchos personajes históricos la padecieron como, por ejemplo, el rey Carlos I de España. Así, la gota es históricamente conocida como “la enfermedad de los reyes” debido a la afectación excesiva entre los miembros de la realeza que era un problema médico preocupante de las sociedades modernas y ricas (Brzezinska et al., 2021).

Anton van Leeuwenhoek, comerciante y microscopista (1632- 1723), fue el primero en describir la apariencia de los cristales que formaban un tofo gotoso. Sin embargo, la historia científica de la gota se inició en 1776 cuando Carl Wilhelm Scheele (1742- 1786), un químico sueco, descubrió el ácido úrico (AU) como componente de un cálculo renal; y el químico francés Antonie de Fourcrooy (1755- 1809) lo nombró ácido úrico (García et al., 2021).

En el reino animal, la hiperuricemia tiene lugar casi exclusivamente en humanos y primates, donde la inactivación del gen de la enzima uricasa provoca el acumulamiento de urato y origina cristales (Pillinger et Mandell, 2020).

El AU sérico a baja concentración posee un efecto antioxidante y neuroprotector que podría dar un efecto preventivo contra el desarrollo de la demencia y la enfermedad de Parkinson; en cambio, en cantidades excesivas cristaliza y actúa como prooxidante, dando lugar a la gota (Zhang et al., 2018; Cheng et al., 2022). La gota se define como una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por los altos niveles mantenidos de AU en sangre y la precipitación local de cristales de urato monosódico (UMS) en las estructuras articulares o periarticulares (Chen et al., 2017). Así, la guía de práctica clínica para el manejo de la gota de la Sociedad Española de Reumatología diferencia claramente entre hiperuricemia (como un valor analítico donde se detectan niveles de AU elevados en sangre, y no una enfermedad como tal) y gota, donde las concentraciones de AU a partir de la cual empieza a depositarse en los tejidos, a una temperatura de 37 °C, es de 6,8 mg/dL, proporcionando una solución sobresaturada que permite la génesis de cristales de UMS (SER, 2020), que afecta principalmente a las articulaciones periféricas (Weaver et al., 2021), como el dedo gordo del pie, zona más habitualmente afectada porque en ella la temperatura es aún más baja (SER, 2020).

En general se manifiesta como enrojecimiento, brillo y sensibilidad importante en las articulaciones afectadas. La sintomatología temprana de la gota es una inflamación articular aguda y los síntomas más graves o tardíos son cálculos renales y tofos (Ragab et al., 2017).

1.2. Lugar de afectación, tipos de gota y fases

La gota tiene predilección por las extremidades inferiores, como la primera articulación metatarsofalángica (MTP), que es el sitio más común para la gota, y que es conocida como podagra (figura 1); pero también puede afectar articulaciones grandes como la rodilla, la muñeca y el tobillo, dando lugar a una inflamación aguda sistémica (Liang et al., 2021)



Figura 1. Radiografía AP del pie que muestra un engrosamiento nodular denso en los tejidos blandos en la parte media del primer metatarsofalángico y primeras articulaciones tarsometatarsianas (Weaver et al., 2021).

La gota pasa por 4 etapas durante su curso (figura 2), comenzando con hiperuricemia asintomática, en la que los pacientes no tienen síntomas ni signos y normalmente se descubre al medir el nivel de AU en análisis clínico; ataque de gota aguda, gota intercrítica, y un intervalo asintomático entre episodios de ataques de gota aguda y gota crónica, que es la fase final de la enfermedad (Ragab et al., 2017; Weaver et al., 2021).

En la gota aguda, los pacientes muestran un inicio rápido de dolor intenso, hinchazón y eritema de la articulación, que normalmente acaba en unos pocos días o 1 a 2 semanas.

La gota intercrítica es el período asintomático entre ataques de gota aguda.

Estos ataques frecuentes de gota aguda dan lugar a gota crónica, con sinovitis crónica, formación y depósito de tofos y, por último, la erosión y destrucción articular. Los tofos son masas de tejido blando no dolorosas que se forman en los tejidos blandos subcutáneos, tejidos blandos intraarticulares, tendones y/o ligamentos, provocadas por una reacción granulomatosa crónica a los cristales de USM. Estos tofos se presentan en las manos, muñecas, rodillas, codos y algunas veces puede producir erosiones óseas (Weaver et al., 2021)



Figura 2. Las cuatro etapas de la progresión de la gota (Donvito, 2021).

1.3. Factores

La aparición de una sobresaturación aumentada de AU que da lugar a la gota puede ser causada por una variedad de factores: hiperuricemia, dieta, consumo de alcohol, consumo de fructosa, medicamentos, edad, sexo, genética, enfermedades agudas y varias enfermedades crónicas tales como la enfermedad coronaria, obesidad, hipertensión, diabetes o trastornos del metabolismo lipídico (Liang et al., 2021). Los factores genéticos y la obesidad ejercen una mayor contribución a la hiperuricemia y a la gota que los factores dietéticos (CADIME, 2022).

- Con relación a la dieta, la vinculación se ha detectado con una alimentación rica en purinas, las cuáles las podemos encontrar en las carnes rojas y los mariscos. También el consumo de alcohol supone un factor de riesgo para la gota, y no solo depende de la cantidad sino del tipo de bebida alcohólica, de manera que la cerveza es la peor en aumentar el riesgo de gota en comparación con el licor, mientras que el riesgo más bajo entre este tipo de bebidas es para el vino (Ragab et al., 2017).
- En cuanto a la utilización determinados medicamentos, como diuréticos, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de la

angiotensina, se han asociado con la aparición de gota (Weaver et al., 2021), excepto losartán, ciclosporina, tacrolimús y ácido acetil salicílico en dosis bajas.

- Determinadas enfermedades también pueden inducir la aparición de gota, como alteraciones de la presión arterial, donde su aumento produce una reducción en la tasa de filtración glomerular que conlleva a una reducción del flujo sanguíneo glomerular, dando lugar a una disminución de la excreción de AU; o la diabetes mellitus (DM), ya que la detención de la fosforilación oxidativa aumenta los niveles de adenosina incrementando la síntesis de AU y disminuyendo su excreción renal (Ragab et al., 2017).

1.4. Epidemiología

La gota es la causa mas común de artritis inflamatorias en adultos. La artritis gotosa aguda típica es mas común en hombres mayores de mediana edad y mujeres posmenopáusicas obesas, con una probabilidad de aparición de 2 a 6 veces más en hombres que en mujeres (Ragab et al., 2017; Liang et al., 2021). Alrededor del 80% de los pacientes con gota tienen antecedentes familiares positivos de gota o hiperuricemia (Weaver et al., 2021).

La prevalencia de hiperuricemia y gota está aumentando en todo el mundo, particularmente en países de altos ingresos y económicamente en desarrollo (Brzezinska et al., 2021). La organización mundial de la Salud (OMS) notifica que el 3,9% de las personas en el mundo sufren de gota (Liang et al., 2021). La prevalencia afecta con mayor frecuencia a las poblaciones más frágiles, como pacientes con enfermedad renal crónica o transplante de órganos sólidos (SER, 2020). En el mapa de la figura 3 se puede observar como la prevalencia de gota es mayor en los países desarrollados, destacando la población de Oceanía (>4), a pesar de que no hay datos de una gran parte del mundo en desarrollo.

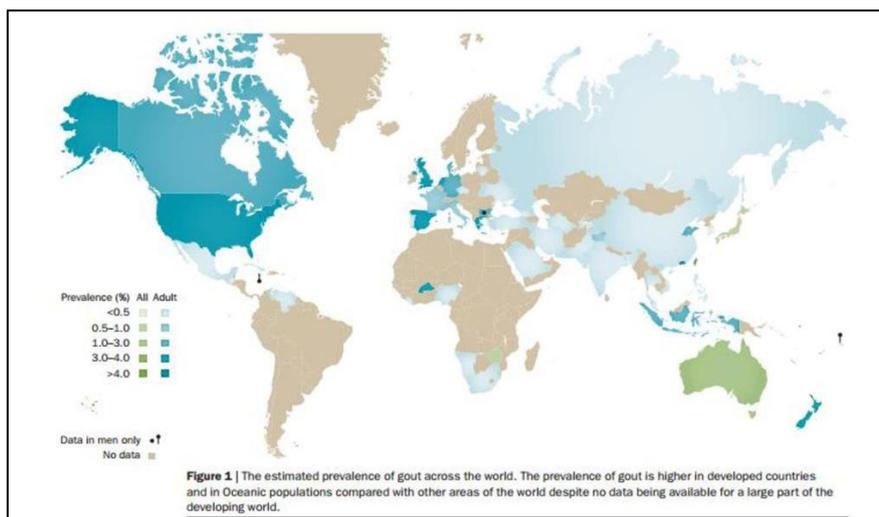


Figura 3. Prevalencia de gota en el mundo (Kuo et al., 2015).

1.5. Patogenia

La gota es una respuesta del sistema inmunitario a los cristales de UMS que dañan los tejidos que rodean las articulaciones. La inmunidad innata es la defensa inmunitaria que protege al cuerpo de los microorganismos patógenos externos. Las células de la inmunidad innata (monocitos/ macrófagos, mastocitos y neutrófilos) y las células NK (células efectoras vitales de la inmunidad innata) participan en la patogenia de la inflamación aguda de la gota (Chen et al., 2017). Los monocitos/macrófagos interactúan fuertemente con los cristales de UMS, infiltrándose en los sitios inflamados. Éstos, activados, producen citocinas proinflamatorias como interleucina (IL)-6, IL-8, factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa e IL- 1 beta. Por otro lado, los cristales de UMS inducen la activación del inflammasoma NALP3 que activa a la caspasa- 1, dando lugar a la producción de IL- beta y el acceso de neutrófilos a la articulación, los cuales estimulan y mantienen la inflamación gotosa. Cuando esos neutrófilos (que generalmente están en las articulaciones) se encuentran con los cristales de AU, se activan, provocan la entrada de neutrófilos y la exaltación de los episodios de inflamación de la gota.

Los receptores tipo Toll (TLR), que forman parte del sistema inmune innato, son una de las familias de receptores de reconocimiento de patógenos (PRR) que actúan como sensores localizados en distintas células del sistema inmunitario como los macrófagos o las células dendríticas, y que pueden distinguir señales de “peligro” y generar la respuesta inflamatoria inicial, puesto que inducen la maduración de células presentadoras de antígenos y la producción de citocinas inflamatorias. Los cristales de UMS (MSU, figura 4) interactúan con los TLR2 y los TLR4 y con el adaptador de superficie celular CD14 activando la señal dependiente del factor MyD88 (vía descendente) y promueve la secreción de citocinas (como IL-1 beta) y la

infiltración de neutrófilos. Al igual que los TLR, los NLR (receptores tipo NOD, proteínas con dominio de oligomerización y unión a nucleótidos) pueden detectar estructuras de proteínas a través de sus dominios de repetición ricos en leucina, y en concreto NLRP3 esta involucrado en la inflamación inducida por cristales de UMS, generando IL-1 beta (Chen et al., 2017).

En general, la interacción entre los cristales UMS y las células inmunitarias innatas (como macrófagos, células NK, neutrófilos y mastocitos) y los PRR (como TLR y NLR) conforma la inflamación innata en la gota por la secreción de citoquinas como IL-1 beta, IL-6, IL-8, TNF-alfa, CXCL8 y ciclooxigenasa, potenciando la expresión de genes dependientes de factores de transcripción como el factor nuclear- kB (NFkB) y de la proteína adaptadora de la apoptosis (AP)-1 (figura 4; Chen et al., 2017).

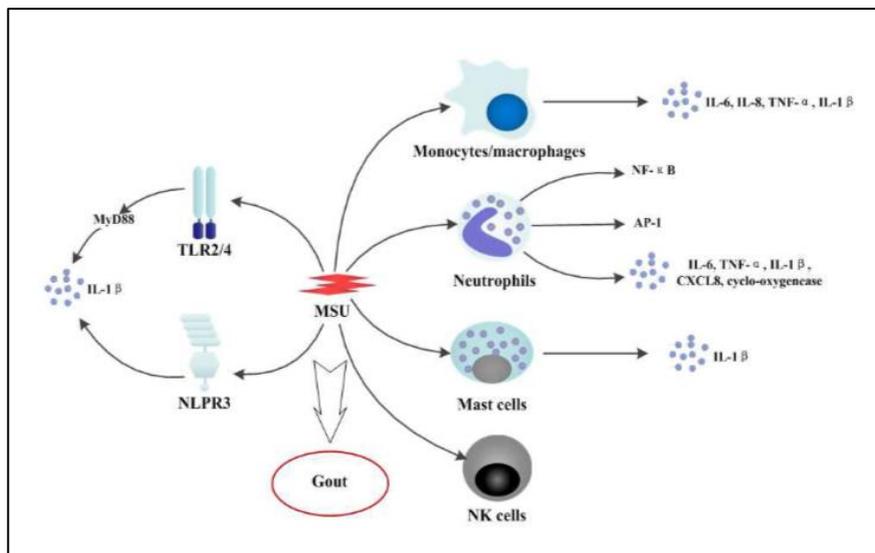


Figura 4. Respuestas inmunitarias innatas en la gota (MSU: monosodium urate crystals; Chen et al., 2017).

La inmunidad adaptativa se caracteriza por ser específica, diversa y tener memoria, y está compuesta por linfocitos T y B, y es adquirida por los individuos. Está formada por células plasmáticas que secretan anticuerpos (inmunidad humoral) y células T efectoras (inmunidad celular). Las principales células T efectoras de la inmunidad adquirida son células T CD4, células T CD8 y las células T $\gamma\delta$. Estas células T se pueden clasificar en varios subconjuntos distintos. Las células T CD4 esta formadas por cinco subtipos: células T auxiliares (Th): Th1, Th2, Th17; las células T reguladoras (Treg) y las células T auxiliares foliculares (Tfh). Las células T CD8 esta formadas por dos subtipos: células T citotóxicas (CTL) y células T CD8 reguladoras. Las células T

yó son una población menor de células T implicadas tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa.

En la gota se determinó que los cristales de USM pueden activar directamente a las células T, y esto explica que la deposición de cristales de USM en los tejidos articulares da como resultado directamente sinovitis y destrucción ósea. Esta destrucción se debe principalmente a que los cristales de USM se sumergen en el tejido óseo, lo que induce una respuesta granulomatosa dado lugar a la erosión y daño óseo. Además, los cristales de USM estimulan las células T CD8 mediante la activación de una intensa fagocitosis, la secreción de citocinas inflamatorias y la regulación positiva de moléculas coestimuladoras.

La inmunidad humoral esta formada por las células B, células que se activan por antígenos de sus receptores innatos de células B. Los cristales de USM se unen a las inmunoglobulinas dando lugar a la inflamación (figura 5). Las células T intervienen en las respuestas inmunitarias adaptativas en la artritis gotosa por medio de la expresión del ligando del receptor activador para el NFkB (RANKL), de manera que las células T activadas diferencian los osteoclastos por dicho ligando, debiéndose la destrucción del hueso en la artritis gotosa en parte a los receptores activados del RANKL en las células T, mientras que las células Treg atenúan la resorción ósea por osteoclastogénesis y restringen este proceso mediante la secreción de las citocinas IL-4, IL-10 y TGF- beta1. Las células B producen inmunoglobulinas que se adhieren a los cristales de USM activando las respuestas inmunitarias adaptativas en la gota dando lugar a la cristalización (figura 5; Chen et al., 2017).

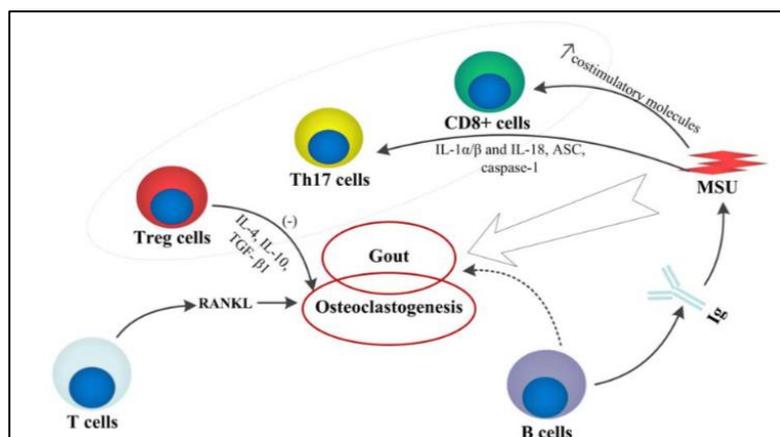


Figura 5. Respuestas inmunitarias adaptativas en la gota (MSU: monosodium urate crystals; Chen et al., 2017).

1.6. Diagnóstico

En la gota una de las primeras etapas es la hiperuricemia asintomática, donde el paciente no suele tener síntomas ni signos, y se detecta accidentalmente en un análisis clínico midiendo el nivel sérico de AU (nivel sérico superior a 7 mg/dL). El ataque agudo de gota suele presentarse monoartrítico, que alcanza su punto máximo en unas horas hasta una articulación gravemente inflamada, con signos de inflamación como enrojecimiento, calor, hinchazón etc. Cuando el ataque agudo se estabiliza en horas o en días después de la introducción de colchicina o AINE, los pacientes pueden entrar en el periodo intercrítico, que se caracteriza por la ausencia de síntomas.

Si esta enfermedad no se trata da lugar a la gota crónica no tratada con la producción de tofos, masa formada por una gran cantidad de cristales almacenados. Estos tofos conducen a la destrucción y deformación de las articulaciones, además de la erosión ósea que se produce a medida que el tofo se dispersa hasta el hueso. El diagnóstico de estos tofos se realiza con una simple biopsia con aguja que expone los cristales de USM característicos de la gota.

Para determinar esta enfermedad en los países en desarrollo, se utiliza el diagnóstico clínico, ya que tienen recursos limitados; y en los países desarrollados se utiliza tanto el diagnóstico clínico como el diagnóstico microscópico de cristales. La formación de tofos es un gran signo de gota, pero se debe diferenciar de otras artritis relacionadas con nódulos antes de sentenciar un diagnóstico determinante de gota.

El diagnóstico de referencia es la identificación de cristales de USM en el aspirado de líquido sinovial usando microscopía de luz polarizada. Los cristales de USM se localizan en este líquido sinovial en todas las etapas de la gota: durante los ataques de gota aguda, en el período intercrítico y en la gota crónica. Estas muestras de líquido sinovial se deben analizar durante las primeras 6 horas, manteniendo la muestra a temperatura ambiente, o se analizan dentro de las 24 horas si se mantienen las muestras refrigeradas a 4º C. Para el análisis se coloca una pequeña gota en un portaobjetos de vidrio y se cubre con otra, y finalmente se coloca bajo el microscopio. Se utiliza microscopía de luz simple y podemos observar los cristales de USM conforma de aguja de diferentes tamaños. Si se usa un filtro polarizado (figura 6), se pueden observar cristales fuertes y brillantes con birrefringencia negativa contra un fondo oscuro, y aparecen amarillos cuando se alinean paralelos al eje del compensador de placa roja; y con una birrefringencia positiva se muestran de color azul en las mismas condiciones.

Una analítica de orina durante 25 h es útil para determinar la causa de la hiperuricemia en pacientes con gota. Cuando el nivel de AU es mayor a 800 mg/24 h muestran que estos

pacientes producen más AU, dando lugar a una gran eliminación de este metabolito, por lo que necesitan un fármaco que inhiba su síntesis, como los inhibidores de la xantina oxidasa. Los exámenes de la función renal se deben realizar con frecuencia en estos pacientes ya que tiene un alto riesgo de crear cálculos.

La radiografía convencional es la técnica más utilizada en la práctica clínica, pero en las fases tempranas de la enfermedad no es determinante. En estas primeras fases, las imágenes radiográficas suelen ser normales o mostrar inflamación asimétrica de los tejidos blandos cerca de las articulaciones, pero las lesiones como erosión ósea y tofos son difíciles de detectar. Sin embargo, en las radiografías de la gota tofácea crónica es característico detectar tofos, depósitos de USM, estrechamiento del espacio articular, erosiones óseas, osteopenia periarticular, etc (Ragab et al., 2017).

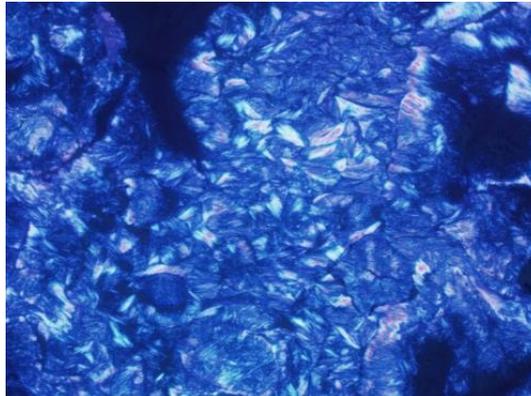


Figura 6. Imagen de microscopía polarizante 100 X muestra cristales de urato monosódico (USM) en forma de aguja con fuerte birrefringencia negativa (Weaver et al, 2021).



Figura 7. Varón de 74 años con artropatía gotosa en manos bilaterales. Es una radiografía PA de la mano derecha que muestra cambios erosivos y similares a quistes en múltiples articulaciones (Weaver et al., 2021).

1.7. Tratamiento farmacológico

La gota se trata con una terapia medicamentosa reductora del AU plasmático (CADIME, 2022), implicando fármacos económicos y tolerados que se orientan en reducir la formación de AU o aumentar su excreción (Weaver et al., 2021). No obstante, el fracaso terapéutico es frecuente debido a la mala adherencia a los medicamentos reductores de urato, por lo que es necesario la educación del paciente (Ragab et al., 2017).

Cuando se producen brotes los medicamentos empleados son colchicina, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y esteroideos, que pueden ser asociados en casos graves y son más eficaces cuando se toman desde el inicio del brote. Y aunque los AINE se consideraban de primera elección en el tratamiento de un brote, actualmente las guías terapéuticas no dan prioridad a un fármaco sobre otro, sino que la utilización de uno u otro queda condicionado por el perfil del paciente (INFAC, 2019).

- Colchicina: se debe tomar en las horas posteriores al inicio del brote; en concreto, se toma dentro de las 12 horas después del inicio del brote, con una dosis de 1,8 mg de colchicina durante el primer día de tratamiento. Está indicado durante el brote a 0,6 mg una o dos veces al día. La colchicina tiene una estrecha ventana de toxicidad terapéutica, puede producir intolerancia gastrointestinal como diarrea, náuseas o vómitos, por lo que cuando se perciben estos síntomas hay que reducir la dosis o interrumpir la toma de este medicamento. También tiene una toxicidad adicional, como la neutropenia y fallo multiorgánico que puede ser letal. La dosis máxima diaria es de 2 mg/ día (en dosis dividida). Está contraindicada en aquellos pacientes que padecen insuficiencia renal o hepática importante (Weaver et al., 2021).
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE): son muy apropiados entre los pacientes más jóvenes que no tienen enfermedad renal, cardiovascular o gastrointestinal activa. Está indicado el naproxeno (500 mg dos veces al día) o indometacina (50 mg tres veces al día). También se utilizan otros como el ibuprofeno, diclofenaco, celecoxib y meloxicam. El tratamiento está indicado dentro de las 48 h del inicio de los síntomas y se puede suspender dos o tres días después de que se hayan resuelto los síntomas clínicos. Están contraindicados en pacientes con enfermedad renal crónica, úlcera gastrointestinal activa, enfermedad cardiovascular o tratamiento acompañado con anticoagulante (Weaver et al., 2021).
- Glucocorticoides: indicados en pacientes con un brote típico de gota que puede tomar medicamentos orales pero tienen contraindicados los AINE. Se utiliza la prednisona oral, a una dosis de 30- 40 mg/día durante 7 días como posible terapia de primera línea, pero hay que suprimir el tratamiento poco a poco hasta los 21 días si es

necesario. Sus efectos adversos son cambios de humor, hiperglucemia, hipertensión y retención de líquidos.

Para aquellos pacientes que no pueden tomar medicamentos orales, y tienen una o dos articulaciones inflamadas, se utiliza la inyección intraarticular de glucocorticoides (Weaver et al., 2021).

- Inhibidores de la interleucina 1: sólo se utilizan para aquellos afectados a los que otros tratamientos no les hace efecto, presentan intolerancia o están contraindicados. Anakinra es el tratamiento favorito para la gota aguda en otros países, debido a su vida media corta y su costo moderado. Se administra vía subcutánea todos los días hasta que los síntomas del brote mejoran y es muy útil en pacientes hospitalizados (Weaver et al., 2021). No obstante, en España no tiene aprobada la indicación para crisis de gota (INFAC, 2019). Y aunque Canakinumab, anticuerpo de larga duración contra la IL-1 beta (Ragab et al., 2017), sí que contempla como indicación el brote de la gota artrítica, no se encuentra financiado en nuestro Sistema Nacional de Salud (INFAC, 2019).

- Medicamentos reductores de urato: están indicados en la gota severa o cuando se relaciona a litiasis de AU, también en pacientes con comorbilidades cardiovasculares o renales, o con uricemia elevada (> 8 mg/dL). Cuando utilizamos esos medicamentos se relaciona con un mayor brote de gota debido a la movilización de cristales, ya que estos comienzan a disolverse y los cristales pueden derramarse en el espacio articular y provocar inflamación. Esto hay que explicárselo al paciente, y el riesgo se debe reducir con un aumento progresivo de los medicamentos reductores de urato y la prescripción de una dosis baja (0,5-1 mg/día) de colchicina o AINE o glucocorticoide como profilaxis. La profilaxis se indica durante los 6 meses de prescripción de los medicamentos reductores de urato.

Después de la eliminación de los cristales, la uricemia debe mantenerse de por vida por debajo de 6 mg/dL para evitar la formación de cristales y los brotes de gota, controlándose cada 6 meses (Ragab et al., 2017).

Entre los fármacos de este grupo se incluyen a) los inhibidores de la xantina oxidasa (alopurinol y febuxostat), b) los uricosúricos (probenecid, benzbromarona, lesinurad, recientemente retirado del mercado por motivos comerciales, y dotinurad, y c) la uricasa recombinante que metaboliza el urato a alantoína (pegloticasa) (CADIME, 2022). En España sólo están comercializados alopurinol, febuxostat y benzbromarona.

- Alopurinol: es un inhibidor de la xantina oxidasa. Es el tratamiento reductor de urato de primera línea para la mayoría de los pacientes, incluyendo los que presentan

enfermedad renal crónica de moderada a grave, salvo que haya riesgo de hipersensibilidad o contraindicación (CADIME, 2022). Como tiene una vida media larga, el alopurinol se puede recetar una vez al día con una dosis de 300 mg/día. La dosis diaria máxima es de 800 o 900 mg/día. Este fármaco no se puede prescribir a pacientes que también toman azatioprina y 6-mercaptopurina porque la xantina oxidasa actúa en el metabolismo de estos fármacos. El alopurinol suele ser bien tolerado, aunque tiene algunas reacciones adversas como molestas abdominales, náuseas, diarrea, efectos cutáneos etc. Se debe de informar al paciente que si sufre efectos cutáneos durante los 2 o 3 primeros meses de tratamiento se debe de suprimir el tratamiento con alopurinol de por vida. Estos efectos cutáneos son más frecuentes en Asia, debido a una tendencia genética más común (Ragab et al., 2017; Weaver et al., 2021).

- **Febuxostat:** es un inhibidor de la xantina oxidasa no purínico que se administra una vez al día con una dosis de 80 a 120 mg. Es un fármaco más potente que alopurinol. Debido a que realiza un metabolismo hepático y renal mixto, el fármaco se puede prescribir sin reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada, pero el costo del tratamiento es mayor que el de alopurinol. No se puede utilizar junto con azatioprina o 6-mercaptopurina debido a que inhibe a la xantina oxidasa. Las reacciones adversas incluyen reacciones de hipersensibilidad hepática o renal raras y erupciones cutáneas benignas. También puede producir efectos secundarios cardiovasculares por lo que se tiene precaución en la prescripción de febuxostat en pacientes con antecedentes cardiovasculares (Ragab et al., 2017; Weaver et al., 2021).
- **Uricosúricos:** estos fármacos disminuyen la uricemia al aumentar la producción de AU en la orina. Esto puede aumentar el riesgo de cálculos de AU por lo que no se debe utilizar como monoterapia en pacientes con antecedentes de cálculos de AU o hiperuricemia y deben tomarse con abundante agua durante su ingesta; también se debe controlar el pH urinario y mantenerlo por encima de 6 para disminuir la concentración de AU en la orina, que provoca riesgo de litiasis. Se utilizan con mucha frecuencia en combinación con inhibidores de la xantina oxidasa, cuando estos no logran alcanzar los objetivos de la uricemia. Un ejemplo es el probenecid, único medicamento uricosúrico que ha sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos con el fin de promover la eliminación renal de AU. Se utiliza poco porque solo lo deben utilizar aquellos pacientes con gota con excreción renal relativamente baja de AU. Otro fármaco es benzbromarona, que es potente y se usa una vez al día en dosis de 100 a 200 mg/día, aunque tiene gran toxicidad hepática y se ha retirado en Europa, pero en Asia si se utiliza. Lesinurad es un inhibidor selectivo

de URAT1 que recientemente se ha aprobado, aunque no está comercializado en España. Se utiliza a una dosis de 200 mg/día, como tratamiento adicional a los inhibidores de la xantina oxidasa cuando no reducen la uricemia hasta el objetivo prefijado. El fenofibrato, la atorvastatina y el losartán son otros fármacos con actividad uricosúrica que pueden utilizarse para tratar comorbilidades de la gota o asociados con inhibidores de la xantina oxidasa (Ragab et al., 2017).

La figura 8 muestra el algoritmo del abordaje terapéutico de la gota, según la guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con gota (SER, 2020).

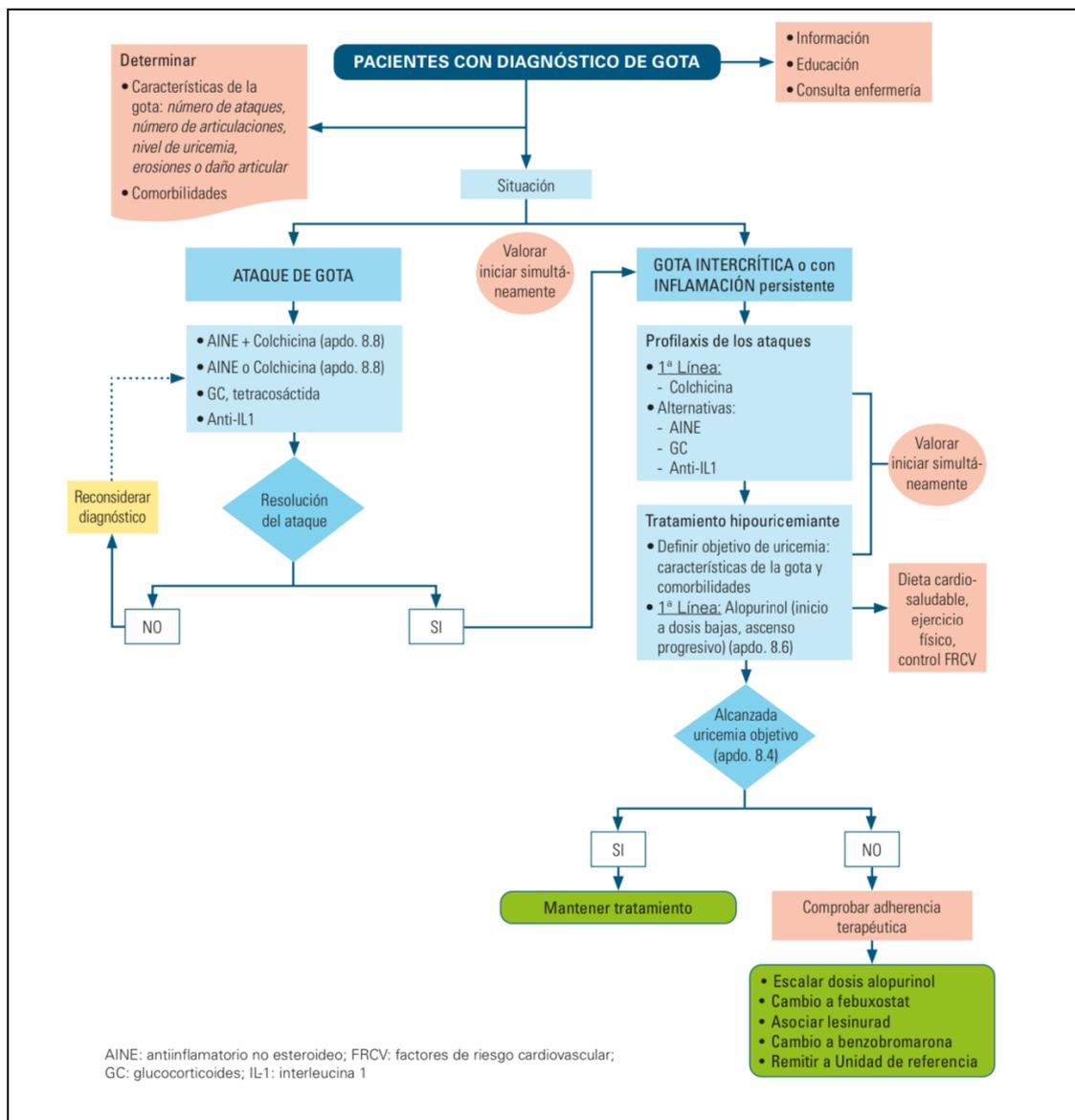


Figura 8. Tratamiento de la gota (SER, 2020).

1.8. Dieta

Como se ha comentado previamente en esta memoria, aunque por sí sola la dieta no suele ser suficiente para tratar la hiperuricemia, la modificación en la misma y en el estilo de vida en relación con el riesgo de aparición de gota constituye un factor muy importante para prevenir la hiperuricemia y la generación de gota debido a los niveles de AU mantenidos en el tiempo, e incluso una vez establecida la gota, para poder minimizar la aparición de nuevos brotes de la enfermedad (CADIME, 2022). De ahí que nos parezca interesante hacer una revisión bibliográfica actualizada de cómo el consumo de determinados alimentos podría afectar a esta situación patológica o incluso generarla.

2. OBJETIVOS

Con todos estos antecedentes, se plantearon los siguientes objetivos:

- Por un lado, como objetivo principal, llevar a cabo una revisión sistemática de la literatura científica para intentar determinar qué tipo de alimentos inducen o perjudican un proceso gotoso, o por el contrario mejoran la situación clínica de una persona que padece gota.
- Y, por otro lado, elaborar un tríptico informativo para los pacientes y cuidadores, con el objetivo de colaborar a su conocimiento de la enfermedad, y que facilite a los pacientes a la adherencia al tratamiento, así como un abordaje terapéutico acorde a sus estilos de vida para que puedan modificarlos en consecuencia si lo estiman necesario.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

El método utilizado para realizar este trabajo ha sido una revisión bibliográfica sistemática de la literatura, y la presente memoria ha sido elaborada con la información obtenida en un periodo de tiempo comprendido entre Febrero y Agosto del actual año 2022, utilizando las bases de datos PubMed y Scopus.

La búsqueda se realizó mayormente en inglés, ya que se trata de la lengua vehicular en el campo científico, y por un período de 5 años (2017-2022). La estrategia utilizada para la búsqueda bibliográfica fue mediante las siguientes palabras claves: gout, food. Se empleó el operador booleano “AND” para relacionar las palabras clave con el fin de hallar la totalidad de artículos existentes y válidos según el objetivo marcado en el trabajo. Por lo tanto, dicho

conector fue usado entre las palabras para dar un mayor sensibilidad y especificidad a la búsqueda.

En la base de datos PubMed, y con esta metodología de búsqueda, se encontraron 33 artículos. Se continuó la selección de los artículos a través de la lectura de los resúmenes, para así saber cuáles eran aplicables al tema estudiado, y como resultado se seleccionaron finalmente 7 artículos para el estudio.

Posteriormente, se llevó a cabo la misma estrategia de búsqueda en la base de datos Scopus, utilizando las mismas palabras claves y, como resultado, los artículos seleccionados inicialmente fueron 58. A continuación, se procedió a seleccionar los artículos a través de la lectura de los resúmenes, para así saber cuáles eran aplicables al tema estudiado, además de eliminar aquellos artículos de Pubmed que ya habían sido escogidos para evitar duplicidades. Como resultado final se obtuvo 1 artículo.

Los criterios de inclusión de dicha revisión bibliográfica han sido:

- Artículos en lengua inglesa y española
- Estudios en humanos
- Artículos cuya publicación fue del año 2017 o posterior

Y los criterios de exclusión del trabajo fueron aquellos artículos que:

- Estaban redactados en lengua no inglesa
- No eran de libre acceso
- Eran estudios en animales o modelos in vitro
- Fueron publicados con anterioridad a 2017.
- Estaban repetidos.

Seguidamente se exponen los diagramas de flujo de la selección de artículos de la búsqueda (figuras 9 y 10):

Búsqueda realizada en PubMed:

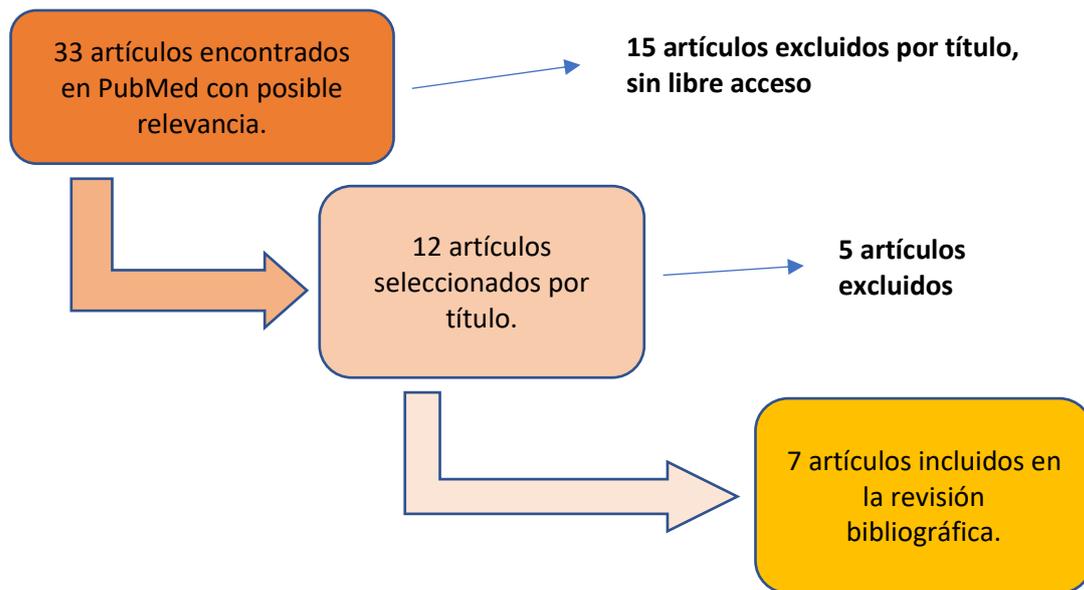


Figura 9. Diagrama de flujo de la selección de artículos de la búsqueda en PubMed.

Búsqueda realizada en Scopus:

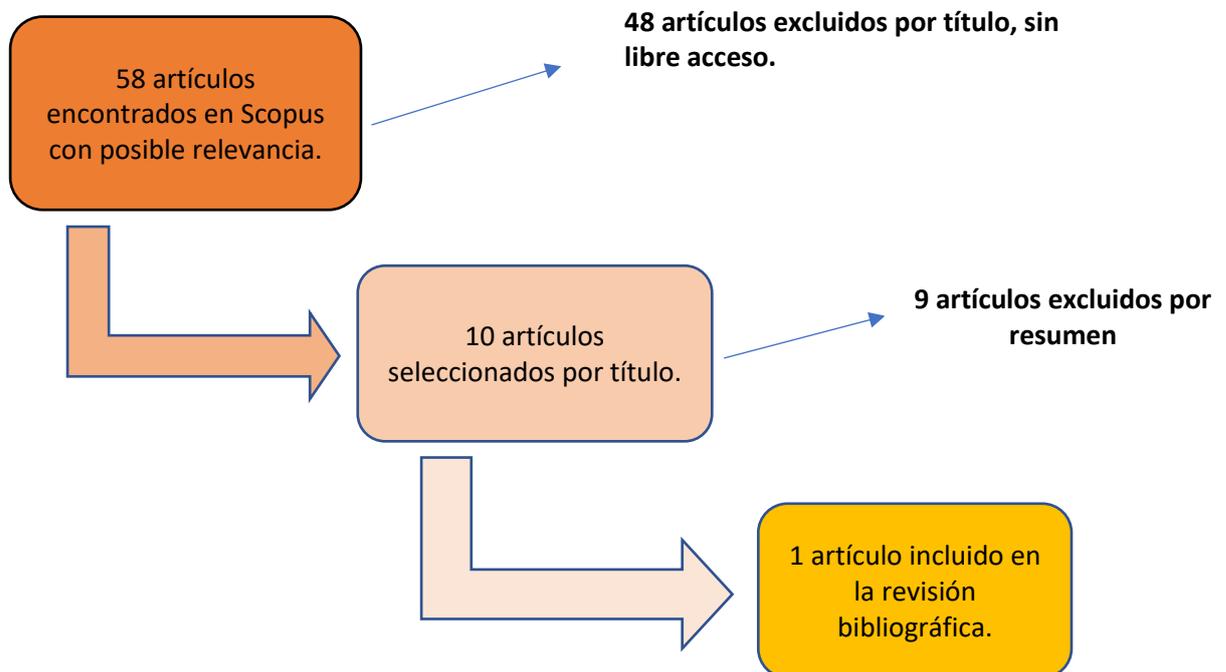


Figura 10. Diagrama de flujo de la selección de artículos de la búsqueda en Scopus.

Con la finalidad de organizar la información obtenida, se hizo un resumen en forma de tabla donde se clasificaron los artículos seleccionados para el estudio por orden cronológico, desde

la información más antigua a la más actualizada (Anexo I), y de cada uno de ellos se obtuvo la información más relevante.

Adicionalmente, a partir de toda la literatura científica revisada para la redacción de esta memoria, se procedió a elaborar un tríptico informativo para pacientes y cuidadores sobre la gota, para facilitar de forma sencilla su conocimiento sobre esta patología y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por esta situación clínica tan insidiosa.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras llevar a cabo la revisión bibliográfica sistemática de la literatura en la base de datos PubMed y Scopus, se seleccionaron un total de 8 artículos relacionados con el efecto de una alimentación y/o alimentos que perjudican o benefician a los pacientes con gota o hiperuricemia.

Para favorecer el análisis de la información que pudiera obtenerse de estos artículos, se procedió a elaborar una tabla en la que se recogió la información (Anexo I) tal como se ha comentado en el epígrafe anterior.

4.1. Purinas en la alimentación

La dieta se considera un factor modificable destacable en la patogenia de la hiperuricemia y la gota (Belanger et al., 2021). La ingesta de alimentos ricos en purinas puede dar lugar a un aumento de las concentraciones totales de ácido úrico, producto final del metabolismo de las purinas. Por este motivo, los alimentos ricos en estos compuestos deben tener su consumo reducido en los pacientes con gota (Zhang et al., 2018). El nivel de ácido úrico sérico (SUA) en el cuerpo está establecido por un equilibrio entre su síntesis a partir de la ingesta de purinas en la dieta o la producción endógena y su excreción principalmente por el riñón (Towiwat et al., 2021).

En el estudio realizado por Belanger et al. (2021) (Anexo I) se evaluaron los efectos de las denominadas “dietas DASH” (Dietary Approaches to Stop Hypertension, o aproximaciones dietéticas para detener la hipertensión), que resaltan los diferentes macronutrientes en la reducción de SUA. Esta dieta de enfoque dietético para detener la hipertensión (DASH) es aquella dieta rica en carbohidratos que destaca las frutas, las verduras y los productos lácteos bajos en grasa. El estudio llevado a cabo por este grupo de investigadores, se denominó Ensayo OmniHeart, y fue un estudio de alimentación multicéntrico, aleatorizado, de diseño cruzado de 3 períodos, en el cual participaron 163 hombres y mujeres mayores de treinta años

con hipertensión, durante abril de 2003 y junio de 2005. Las dietas del estudio se fundamentaban en 3 dietas DASH variadas y saludables que se diferenciaban principalmente en la composición de macronutrientes: 1) dieta rica en carbohidratos (CARB), 2) dieta rica en proteínas (PROT) y 3) dieta rica en grasas insaturadas (UNSAT). Se examinó la adherencia mediante un autoinforme y mediciones objetivas en las que se incluyeron la recolección de orina de 24 horas. La evaluación de la SUA se realizó mediante la toma de muestras de sangre en ayunas, que se dejaban coagular a temperatura ambiente y luego se centrifugaban; el urato sérico se midió mediante la reacción de uricasa, usando un ensayo estándar en la Universidad de Maryland. El resultado de interés fue la concentración de urato sérico al final del período (figura 11) y en el urato sérico entre las dietas: PROT en comparación con CARB, PROT en comparación con UNSAT, y CARB en comparación con UNSAT.

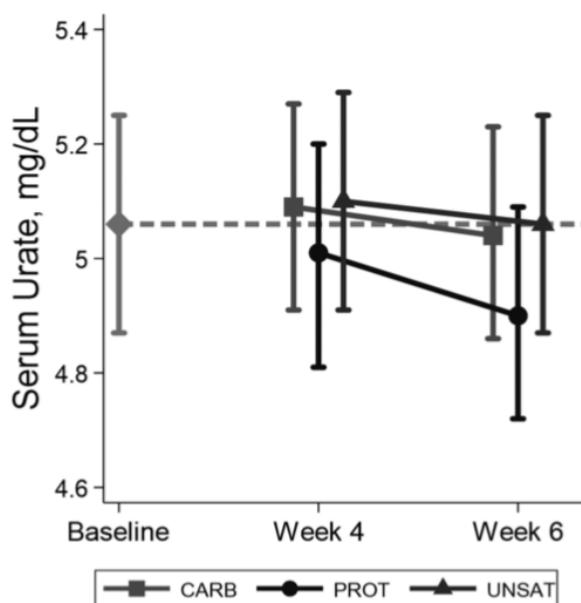


Figura 11. Concentración media de SUA al inicio y por semana según el tipo de dieta (Belanger et al., 2021).

Los resultados del ensayo determinaron que sólo la dieta PROT redujo el SUA desde el inicio hasta el final del periodo del estudio (figura 11): concretamente esta dieta PRO redujo el SUA en 0,12 mg/dl. Y en el caso de las dietas CARB y UNSAT no hubo diferencias significativas. Además, la dieta DASH en la que destaca una mayor proporción de proteínas de origen vegetal, no sólo redujo la concentración de SUA en adultos con gota, sino que, al mismo tiempo, mejoró la presión arterial y los niveles lipídicos (Belanger et al., 2021).

Otro estudio que contempló la utilización de dietas DASH en pacientes con gota fue el realizado por Juraschek et al. (2021) (Anexo I), mediante un estudio piloto aleatorizado, controlado y cruzado. En este estudio se especificaba que la dieta DASH es aquella formada por frutas, vegetales, lácteos bajo en grasa, proteína magra y baja en sal, y participaron 43 pacientes con gota y una edad de 59 años, durante un período de 4 semanas. Los alimentos de la dieta DASH se ordenaron por grupos de alimentos en proporciones fijas. En el periodo de estudio se restringió a los participantes la ingesta de alcohol, bebidas azucaradas, dulces, carnes rojas, vísceras y mariscos. Para evaluar el efecto de la dieta DASH sobre el ácido úrico se tomaron muestras de sueros en un tubo separador de suero y se dejó coagular durante 30 minutos; después se centrifugó durante 15 minutos y por último se determinó la SUA por Quest Diagnostics mediante espectrofotometría. Los resultados determinaron que utilizar un patrón DASH dirigido por una dietista puede reducir la SUA moderadamente durante 4 semanas entre pacientes con gota que no tienen un tratamiento para reducir el urato. En general, la dieta DASH les agradó a los pacientes, ya que apenas presentaron efectos secundarios y casi las tres cuartas partes de los participantes continuaron con la dieta después de finalizar el estudio (Juraschek et al., 2021).

4.2. Utilización de fructosa en la alimentación

Los efectos de una buena alimentación, y de la ingesta de determinados alimentos en particular, han sido ampliamente investigados durante décadas. El ácido úrico no sólo se produce por la descomposición de las purinas, sino también del metabolismo de la fructosa, de manera que el metabolismo hepático de la fructosa conduce al agotamiento de ATP, que da lugar a un aumento de la producción de ácido úrico. En la última década, en la industria alimentaria moderna es muy común utilizar edulcorante rico en fructosa en los alimentos procesados, como alimentos y bebidas azucaradas (Cheng et al., 2022), ya que es el carbohidrato natural más dulce. También se utiliza el jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF), que es un jarabe elaborado por el hombre que contiene una gran cantidad de este azúcar y es asimismo utilizado en alimentos procesados.

La fructosa es un monosacárido con una ruta metabólica diferente a la de la glucosa. Cuando se consume una gran cantidad de fructosa se metaboliza rápidamente a trifosfato de adenosina (ATP) y a fosfato para generar difosfato de adenosina y monofosfato de adenosina (AMP). Esto produce un aumento de la concentración intracelular de ácido úrico que se libera

a la sangre y produce una gran concentración de SUA entre los 15 min y 1 hora después de la ingesta (Cheng et al., 2022) (figura 12).

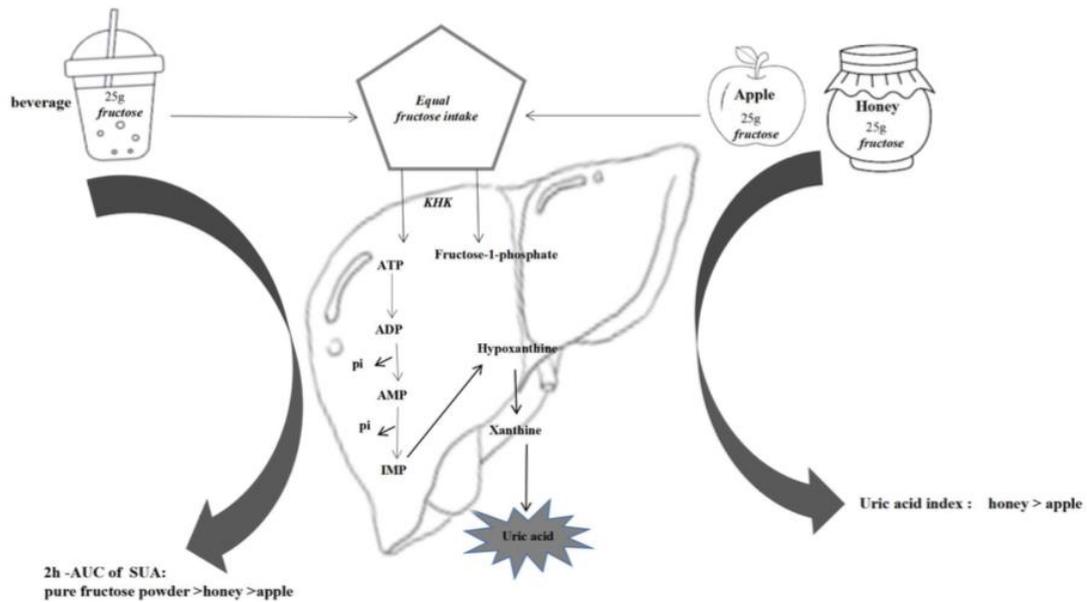


Figura 12. Diagrama conceptual de fuente de fructosa que provoca un aumento de la concentración sérica de ácido úrico en distinta medida (Cheng et al., 2022).

En el estudio realizado por Cheng et al. (2022) (Anexo I) se comparó el efecto de la fructosa natural en la manzana o miel (alimento de prueba), y la fructosa artificial (alimento de referencia) sobre el metabolismo del ácido úrico. Se realizaron dos ensayos aleatorios cruzados en los que participaron 64 estudiantes chinos de la Universidad de Medicina de Ningbo, con una edad de 22 a 26 años. El estudio se realizó de septiembre a octubre de 2020. El método con el que se evaluó la proporción de fructosa fue mediante una cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Como se muestra en la figura 13, la concentración ácido úrico sérico (SUA) de los participantes después de consumir la manzana llegó rápidamente a su punto máximo durante los primeros 30 minutos, pero a continuación disminuyó progresivamente al mínimo a los 120 minutos; mientras tanto, la concentración de SUA de los que consumían miel aumentó constantemente. Hay que comentar que las curvas de SUA después de la ingesta de fructosa artificial y la fructosa de la manzana tenían la misma forma, pero distinta amplitud. Cuando se compararon los resultados determinaron que la ingesta de fructosa en polvo (artificial) dio lugar a un aumento importante en la concentración de SUA a los 30 y 60 minutos en comparación con el

minuto 0. Pero no se encontró una diferencia importante entre las concentraciones de SUA a los 30 y 60 min después de la ingesta de manzana o miel.

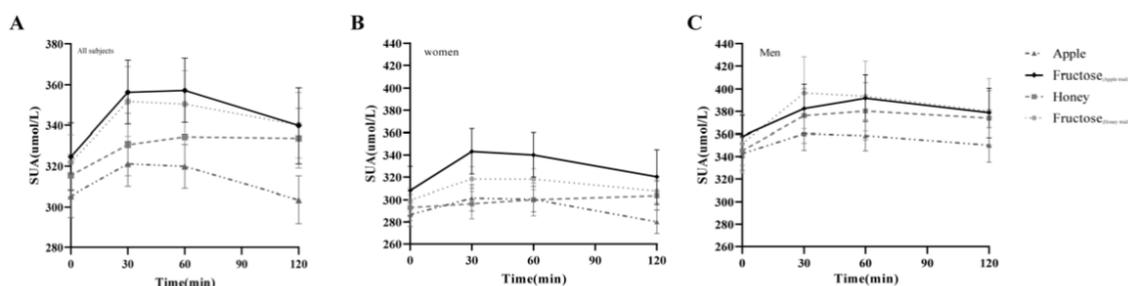


Figura 13. Concentración de ácido úrico sérico (SUA) después de consumir 25 g de fructosa derivada de diferentes alimentos. En la gráfica A concentración SUA de todos los participantes, gráfica B SUA en mujeres y gráfica C SUA en hombres (Cheng et al., 2022).

Así mismo, se observó que los hombres tuvieron una respuesta más fuerte a la ingesta de fructosa natural que las mujeres, es decir, una mayor concentración de SUA de los 60 y 120 minutos en comparación con las mujeres en el mismo tiempo. Pero en el consumo de fructosa en polvo (artificial), no hubo apenas diferencia entre ambos géneros.

Las frutas que contienen compuestos bioactivos como la vitamina C y los polifenoles explica la respuesta lenta del cuerpo a la ingesta de la manzana, ya que los polifenoles interfieren con los transportadores de azúcar intestinal y da lugar a la absorción de glucosa y fructosa. Las fibras que tienen las frutas naturales pueden disminuir la velocidad de digestión de la fructosa en el intestino delgado; en cambio la vitamina C mejora la excreción urinaria de urato.

En este estudio se mostró que el nivel de ácido úrico derivado de la ingesta de la miel es más alto que en el caso de la ingesta de la manzana, por lo que se recomienda que los pacientes con gota ingieran manzanas que son más seguras que la miel (Cheng et al., 2022).

Por otro lado, puesto que un alto consumo de bebidas azucaradas se ha asociado con un riesgo elevado de gota, en el estudio realizado por Busing et al. (2019) (Anexo I) se comparó el efecto de un alto consumo de refresco de cola y jugo de naranja (OJ) en los niveles de SUA en adultos jóvenes sanos. Aunque el OJ se percibe como signo de salud, ambas bebidas contienen cantidades similares de azúcares. Los datos de este estudio forman parte de un estudio de intervención cruzado controlado cuasialeatorizado mayor que está formado por 3 períodos de 2 semanas. En el actual estudio sólo se comparó el consumo de cola de 2 semanas con el consumo de OJ de 2 semanas entre comidas. El estudio se realizó en el Instituto de Medicina

Nutricional de la Universidad de Hohenheim, Stuttgart, Alemania, de abril de 2016 a diciembre de 2016, y participaron 26 adultos sanos entre los que se incluían trece mujeres y trece hombres de edades comprendidas entre 20 y 33 años. Durante el estudio, los participantes consumieron el 20 % de los requisitos energéticos individuales como azúcar de OJ o cola sin cafeína tres veces al día. Éstos acudían al Instituto de Medicina Nutricional y se le media el peso corporal, se sometían a una prueba de tolerancia oral a la glucosa y se les tomaba una muestra de sangre. En estas muestras de sangre por fotometría se median los niveles de AU en ayunas.

Los resultados obtenidos en esta comparativa mostraron que los niveles de AU estaban dentro del rango normal al inicio del estudio y no cambiaron con la ingesta de cola durante 2 semanas, mientras que disminuyeron con el consumo de OJ por el aumento de la excreción de AU gracias al efecto uricosúrico de la vitamina C, además de que contiene el flavonoide hesperetina que reduce la síntesis de AU endógeno (Busing et al., 2019) (figura 14).

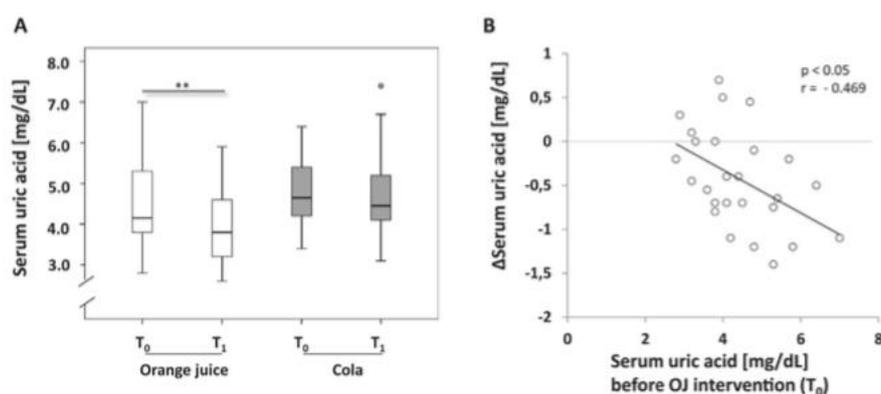


Figura 14. (A) Comparación de los niveles sérico de AU al inicio y al final del estudio. (B) Relación entre los niveles de SUA antes de la ingesta de OJ y los cambios con la ingesta de OJ (Busing et al., 2019).

4.3. Consumo de soja y de sus derivados

El estudio realizado por Zhang et al. (2018) (Anexo I) tenía como objetivo establecer los efectos agudos de la soja y los productos de soja en las concentraciones de ácido úrico sérico. La soja es un alimento que proporciona mucha cantidad de proteína de alta calidad de fuentes naturales, por lo que se puede utilizar como alternativa a la carne y productos lácteos. En cambio, como posee un alto contenido en purina, la soja y algunos de sus productos derivados no se recomiendan a pacientes con gota. Esto se determinó con un estudio de ensayo controlado aleatorio a corto plazo en el que colaboraron 60 voluntarios varones adultos sanos,

y que se dividieron al azar en 6 grupos. Los 10 participantes de cada grupo tomaron aleatoriamente uno de los seis alimentos: agua, soja y cuatro productos de soja diferentes (leche de soja, polvo de soja, torta de tofo y palito de tofo seco). Para evaluar la concentración de ácido úrico se realizó un análisis de sangre 3 h después. Puesto que el contenido de purinas de los alimentos puede alterarse mediante el procesamiento, almacenamiento y cocción, el contenido de purina del tofo es menor que el de la soja sin procesar, por lo que la concentración de ácido úrico sérico aumentó poco.

Los resultados de este estudio determinaron que diferentes tipos de productos de soja presentaban diferentes efectos sobre el SUA. Así, se determinó un aumento importante en la concentración de SUA a las 3 horas de la ingestión de leche de soja, polvo de soja, torta de tofo y palitos de tofo secos. Sin embargo, la torta de tofo y la barra de tofo seca tuvo una velocidad de aumento más lenta y un pico de aumento más bajo, y se observó que cuando pasó 1 hora de la ingesta de torta de tofo, hubo una reducción significativa de la concentración SUA en los pacientes con altas concentraciones de ácido úrico. En cambio, la leche de soja y el polvo de soja produjeron un aumento considerable de este metabolito en sangre (Zhang et al., 2018).

4.4. Consumo de ácidos grasos poliinsaturados

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (n-3 PUFA) cada vez tienen más interés por sus efectos antiinflamatorios. Éstos lo podemos encontrar en el atún, la caballa y el salmón y constituyen una rica fuente natural de ácido eicosapentaenoico (EPA) y de ácido docosahexaenoico (DHA), los cuáles son n-3 PUFA biológicamente activos.

En el estudio realizado por Zhang et al. (2019) (Anexo I) se determina la relación entre el consumo de (n-3 PUFA) (dietético o suplementario) y el riesgo de brotes de gota. Se llevó a cabo mediante un estudio cruzado de casos basado en internet y realizado entre 2003 y 2012, en el que participaron 724 sujetos mayores de 18 años, residentes de EEUU que tenían un diagnóstico de gota por un médico y habían sufrido un brote de gota en los últimos 12 meses, y que fueron seleccionados a través de un anuncio de Google. Estos participantes realizaron cuestionarios cada 3 meses, y por 1 año, durante los períodos intercríticos y en momentos de brotes de gota, en relación con el consumo de dieta o suplementos durante las 48 horas anteriores. En la dieta, los alimentos que contenían n-3 PUFA eran atún, caballa, salmón, sardinas, trucha o arenque, y los suplementos estudiados fueron aceite de pescado y aceite de hígado de bacalao. Los resultados del estudio determinaron que los participantes que

consumieron pescado rico en n-3 PUFA durante las 48 horas anteriores tuvieron un 33 % menos de riesgo de ataques de gota recurrente en comparación con los que no lo consumieron. Esa reducción del riesgo era paralela a la dosis, por lo que a mayor cantidad de ese tipo de pescado menor era el riesgo de brotes de gota. Por el contrario, el consumo de suplementos no tuvo efecto protector contra la aparición de brotes de gota. Este estudio demostró que si se introduce en la dieta n-3 PUFA estos conducen a efectos protectores antiinflamatorios en aquellos pacientes con ataques de gota (Zhang et al., 2019).

4.5. Consumo de suplementos dietéticos a base de plantas

En relación con el uso de plantas medicinales como integrantes de suplementos nutricionales, el trabajo realizado por Park et al. (2020) (Anexo I) investigó la eficacia antihiperuricémica de DKB114 (mezcla de extracto de flores de *Chrysanthemum indicum* Linn y extracto de *Cinnamomum cassia*) para estudiar la posibilidad de utilizarlo como suplemento dietético en personas con hiperuricemia asintomática. Para ello, se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego con un seguimiento de 3 meses. Se asignaron aleatoriamente 58 participantes, hombres o mujeres adultos de 20-75 años (32 sujetos con una ingesta de DKB114 y 26 con la de placebo), reclutados en el Hospital de Medicina de Corea de la Universidad de Dejeon, que tenían hiperuricemia asintomática ($>7,0$ mg/dL – $<9,0$ mg/dL). Durante la realización del ensayo se educó a los participantes para mantener la dieta y las actividades diarias habituales, y éstos tenían que visitar el hospital para las evaluaciones cinco veces a lo largo del estudio. Se recomendó tomar DKB114 o placebo después de las comidas. Al principio, después de 6 semanas de ingesta no se determinaron diferencias significativas en la cantidad de AU entre los grupos DKB114 y grupo placebo; sin embargo, después de la semana 12 de ingesta, el SUA de los participantes del grupo DKB114 disminuyó más que en el grupo placebo, causando una diferencia significativa. A partir de este ensayo se están programando ensayos adicionales aumentando el número de participantes, ya que en este estudio el grupo de sujetos era muy reducido para obtener conclusiones determinantes (Park et al., 2020).

4.6. Consumo de leche y productos lácteos como fuentes de calcio

Por último, en el estudio realizado por Cándido et al. (2022) (Anexo I) se estudió el efecto protector de los productos lácteos bajos en grasa contra la gota. Los productos lácteos son la principal fuente de calcio en la dieta, por lo que es interesante estudiar la relación con los

pacientes afectados de hiperuricemia o gota. Así, se realizó un ensayo controlado aleatorizado con placebo en el que participaron 35 mujeres adultas sanas, de edad entre 19 y 40 años y consumidoras de bajo contenido en calcio; éstas fueron asignadas aleatoriamente a uno de los tres grupos de tratamiento durante 45 días consecutivos. Los grupos de tratamiento eran: desayuno bajo en calcio o placebo (LC), desayuno alto en calcio de citrato (CIT) o desayuno alto en calcio de leche descremada (SM). Este estudio se realizó en el Laboratorio de Metabolismo Energético y Composición Corporal (LAMEC) del Departamento de Nutrición y Salud de la Universidad Federal de Viçosa- MG, Brasil. Los métodos de evaluación consistían en que los sujetos, al inicio y al final del experimento, tenían que presentarse en el laboratorio después de 12 horas de ayuno para tomar muestras de sangre, y medida del peso y la composición corporales. Además, para evaluar los cambios en la concentración de SUA se realizaron mediciones de absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA). Se les sugirió a los participantes que mantuvieran su actividad física y evitaran el consumo de alcohol durante el estudio. Los resultados del estudio fueron que el grupo CIT y SM tuvieron una reducción significativa de SUA, por lo tanto, se demostró que el consumo de calcio procedente de productos lácteos bajos en grasa o el calcio suplementado con citrato de calcio reducen la concentración de SUA en mujeres sanas bajas consumidoras de calcio (Cándido et al., 2022).

Todos estos datos concuerdan con los expuestos en una revisión de la literatura realizada ya hace algunos años por Ragab et al. (2017), y que recomendaba la pérdida de peso en pacientes obesos, así como evitar la cerveza (incluidas las bebidas sin alcohol), las bebidas gaseosas azucaradas, y la restricción del consumo de carnes y mariscos con el objetivo de evitar la ingestión de purinas que, sin embargo, cuando forman parte de los alimentos vegetales como champiñones, guisantes, judías, lentejas y demás leguminosas, no inducen hiperuricemia y pueden ser consumidos por pacientes afectados de gota. Asimismo, estos autores describían que es beneficioso una mayor ingesta de productos lácteos desnatados, junto con un aumento de la actividad física. Estudios pequeños y a corto plazo demostraron que la toma de leche disminuye la uricemia y que la pérdida de peso gracias a la disminución moderada de calorías/carbohidratos y un aumento de la ingesta de proteínas y grasas no saturadas era beneficioso para la uricemia (Ragab et al., 2017).

5. CONCLUSIONES

Por todo lo expuesto, podemos concluir lo siguiente:

- 1º. Se ha demostrado que la adherencia a dietas DASH se relaciona con un menor riesgo de gota y que éstas reducen el SUA entre los adultos que no toman medicación para reducir dichos niveles. La dieta DASH de proteínas de origen vegetal no sólo consigue disminuir el SUA, sino que además reduce la presión sanguínea y mejora el perfil lipídico.
- 2º. Con relación a la fructosa, se demostró que el consumo de la misma cantidad de este azúcar en diferentes alimentos provoca diferentes concentraciones de SUA, como fructosa en polvo > miel > manzana. Sin embargo, los niveles de SUA disminuyeron significativamente después del consumo de OJ mientras que con el consumo de refresco de cola no se observó ninguna modificación en esos niveles, por lo que podemos decir que el consumo regular de OJ puede prevenir la hiperuricemia y la gota en personas sanas.
- 3º. La ingesta de diferentes productos de soja origina distintas concentraciones de SUA en hombres sanos: la ingesta de leche de soja y polvo de soja produjo un aumento considerable de SUA, mientras que para la torta de tofu y la barra de tofu seco no se encontraron aumentos significativos.
- 4º. El consumo de pescado rico en n-3 PUFA en la dieta genera un menor riesgo de brotes de gota recurrente, mientras que la suplementación de n-3 PUFA no reduce ese riesgo.
- 5º. Se sugiere que el DKB114 es un suplemento beneficioso y seguro para el tratamiento de personas con hiperuricemia y gota.
- 6º. El consumo de productos lácteos bajos en grasa redujo las concentraciones de SUA, lo que sugiere un efecto protector de estos alimentos contra la gota en adultos.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Belanger M, Wee C, Mukamal K, Millar E, Sacks F, Appel L, Shmerlig R, Choi H, Juraschek S. Effects of dietary macronutrients on serum urate: results from the OmniHeart trial. *Am Journal Clinical Nutrition* 2021; 113(6): 1593-1599.
- Brzezinska O, Styrzynski F, Makowska J y Walczak K. Role of vitamin C in prophylaxis and treatment of gout. *Nutrients* 2021; 13,701: 1-20.
- Busing F, Hagele F, Nas A, Dobert L, Fricker A, Dorner E, Podlesny D, Aschoff J, Pohnl T, Schweiggert R, Fricke W, Carle R, Bosé- Westphal A. High intake of orange juice and cola differently affects metabolic risk in healthy subjects. *Clin Nutr* 2019; 38: 812-819.
- CADIME (Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos). Revisión sobre el tratamiento de la gota. 2022 [en línea]. [Consultado en Junio 2022]. Disponible en: <https://www.cadime.es/noticias/destacados/908-revisi%C3%B3n-sobre-el-tratamiento-de-la-gota.html>
- Candido F, Alves R, Freitas D, Bittencourt J, Rocha D, Alfenas R. Urate- love ring effect of calcium supplementation: analyses of a randomized controlled trial. *Clin Nutr ESPEN* 2022; 49: 86-91.
- Chen J, Wu M, Yang J, Wang J, Qiao Y y Li X. The immunological basis in the pathogenesis of gout. *Iran. J. Immunol* 2017; 14(2): 90-98.
- Cheng Y, Zhang H, Zhu Y, Xue Z, Yan M, Wang H, Sun S, Zhang X. Effects of fructose from apple and honey on serum uric acid in young Chinese: Randomized crossover trials. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2022;31(1):87-96.
- Cheng Y, Zhang H, Zhu Y, Xue Z, Yan M, Wang H, Sun S, Zhang X. Effects of fructose from apple and honey on serum uric acid in young Chinese: Randomized crossover trials. *Asia Pac J Clin Nutr* 2022; 31(1): 87-96.
- Donvito T. Guía para pacientes que viven con gota. *CrekyJoints*
- García V, Claverie F, Moraleda T, Perdomo A, Tejera P, Córdoba E, Luis- Yanes M y Ramos E. La gota asociada a reducción de la excreción renal de ácido úrico. Esa tubulopatía que no tratamos los nefrólogos. *Nefrologías* 2021; 917: 1-7.
- INFAC (Información Farmacoterapéutica). Hiperuricemia y gota. Actualización farmacológica. *INFAC* 2019; 27(4): 25-31.
- Juraschek S, Miller E, Wu B, Blanco K, Charlestón J, Gelber A, Rai S, Carson K, Appel L, Choi H. A randomized pilot study of DASH patterned groceries on serum urate in individuals with gout. *Nutrients* 2021; 13: 1-12.

- Kuo C-F, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11(11):649-62.
- Liang H, Deng P, Ma Y, Wu Y, Ma Z, Zhang W, et al. Advances in experimental and clinical research of the gouty arthritis treatment with traditional Chinese Medicine. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021; 2021:1-15.
- Park Y, Kim D, Lee J, Jeong H, Lee K, Kong T. A 12 week, multicente, randomized, double- blind, placebo- controlled clinical trial for evaluation of the efficacy and safety of DKB114 on reduction of uric acid in serum. *Nutrients* 2020; 12: 1-15.
- Pillinger M, Mandell B. Therapeutic approaches in the treatment of gout. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50(3S): S24-S30.
- Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: an old disease in new perspective – A review. *J Adv Res* 2017; 8(5): 495-511.
- SER (Sociedad Española de Reumatología). Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con gota. 2020 [en línea]. [Consultado en Febrero 2022]. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/07/Guia-de-Practica-Clinica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Gota-1.pdf>
- Towiwat P, Tangsumranjit A, Ingkaninan K, Jampachaisri K, Chaichamnong N, Buttham B, Louthrenoo W. Effect of caffeinated and decaffeinated coffee on serum uric acid clearance, a randomised, within- subject, experimental study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2021; 39: 1-8.
- Weaver J, Vina E, Munk P, Klauser A, Elifritz J and Taljanovic M. Gouty arthropathy: review of clinical manifestations and treatment, with emphasis on imaging. *J Clin Med*. 2021; 11(1): 1-28.
- Zhang M, Lin L, Liu H. Acute effect of soy and soy products on serum uric acid concentration among healthy Chinese men. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2018;27(6):1239-1242.
- Zhang M, Lin L, Liu H. Acute effect of soy and soy products on serum uric acid concentration among healthy Chinese men. *Asia Pac J Clin Nutr* 2018; 27(6): 1239-1242.
- Zhang M, Zhang Y, Terkeltaub R, Chen C, MHS, Neogi T, MD, PhD. Effect of dietary and supplemental omega-3 polyunsaturated fatty acids on risk of recurrent gout flares. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71: 1580-1586.

7. ANEXOS

ANEXO I: RELACIÓN DE TABLAS DE RESULTADOS

Tabla 1: Efecto de la alimentación y/o alimentos sobre la gota

| Autor y año | Tipo de estudio | Duración | Nº de participantes | Resultados/Conclusiones |
|------------------------|--|------------------|--|---|
| Zhangem et al., 2018 | Ensayo controlado aleatorio para evaluar los efectos de la soja y productos de la soja sobre la concentración de ácido úrico sérico. | Corto plazo | 60 | Se determinó que la ingestión de diferentes productos de soja presentaba diferentes efectos sobre la concentración de USM. La leche de soja, polvo de soja aumenta la concentración sin embargo la torta de tofu reduce la concentración. |
| Busing et al., 2019 | Este estudio forma parte de un estudio de intervención cruzado controlado cuasialeatorizado. | 8 meses | 26 adultos sanos formados por 13 mujeres y 13 hombres. | Los niveles de AU con la ingesta de cola no se modificaron mientras que con la ingesta de OJ esos niveles de AU disminuyeron por el aumento de la excreción. |
| Zhang et al., 2019 | Estudio cruzado de casos | 9 años | 724 mayores de 18 años | Se determinó que el consumo de pescado rico en n-3PUFA se disminuyó el riesgo de ataques de gota un 33 %, en cambio los que consumían suplementos no disminuía los ataques. |
| Park et al., 2020 | Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego | 3 meses | 58 sujetos de 20 – 75 años. | Los resultados determinaron que después de las 12 semanas consumiendo DKB114 disminuyó el SUA más significativamente que el grupo placebo. |
| Belanger et al., 2021 | Estudio de alimentación multicéntrico, aleatorizado de diseño cruzado. | 2 años y 2 meses | 163 hombres y mujeres mayores de 30 años. | Sólo la dieta PROT reduce los niveles de SUA, sin embargo ls dietas CARB y UNSAT no mostró ningún. |
| Juraschek et al., 2021 | Estudio piloto le autorizado, controlado y cruzado. | 4 semanas | 43 pacientes con gota de 59 años. | Se determinó que al utilizar un patrón DASH puede reducir los niveles de SUA moderadamente. |
| Cheng et al., 2022 | Dos ensayos aleatorizados cruzados. | 4 semanas | 64 estudiantes de 22-26 años. | La miel aumenta mas el nivel de AU que la manzana, se recomienda que los pacientes con gota ingieran manzanas. |
| Cándido et al., 2022 | Ensayo controlado aleatorizado con placebo. | 45 días | 35 adultos mujeres entre 19 – 40 años. | Se demostró que el consumo de calcio procedente de productos lácteos bajo en grasa o el calcio suplementado con citrato de calcio reduce la concentración de SUA en mujeres sanas. |

ANEXO II: ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AINE: medicamentos antiinflamatorio no esteroideo

AMP; monofosfato de adenosina

ATP: trifosfato de adenosina

AU: ácido úrico

CADIME: centro andaluz de documentación e información del medicamento

CARB: dieta rica en carbohidratos

CC: café con cafeína

CIT: desayuno alto en calcio de citrato

CTL: células T citotóxicas

DASH: dieta de enfoque dietético para detener la hipertensión

DC: café descafeinado

DEXA: absorciometría de rayos X de energía dual

DHA: ácido docosahexaenoico

DKB114: mezcla de extractos de flores de *Chrysanthemum indicum* linn y extracto de *cinnamomum cassia*

DM: diabetes mellitus

EPA: ácido eicosapentaenoico

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución

INFAC: información farmacoterapéutica

JMAF: jarabe de maíz de alta fructosa

LC: desayunos bajos en calcio o placebo

MTP: primera articulación metatarsofalángica

N-3 PUFA: ácidos grasos poliinsaturados omega – 3

OJ: jugo de naranja

PROT: dieta rica en proteínas

PRR: receptores de reconocimiento de patógenos

Radiografía AP: radiografía anterior – posterior

RANKL: receptor activador para el NFκB

SER: sociedad española de reumatología

SM: desayuno alto en calcio de leche descremada

SUA: ácido úrico sérico

Tfh: células T auxiliares foliculares

Th: células T auxiliares

TLR: receptores tipo Toll

TNF: factor de necrosis tumoral

TREG: células T reguladoras

UNSAT: dieta rica en grasas insaturadas

UMS: cristales de urato monosódico

ANEXO III: TRÍPTICO INFORMATIVO PARA PACIENTES Y CUIDADORES

ÍNDICE

- ¿QUÉ ES?
- TIPOS
- ¿SÍNTOMAS?
- FACTORES
- DIAGNÓSTICO
- TRATAMIENTO
- ALIMENTOS QUE BENEFICIAN O PERJUDICAN
- EFECTOS DE ALGUNOS FÁRMACOS

INFORMACIÓN:



Autora: Patricia Rodríguez Ordóñez

Alumna de Farmacia de la
Universidad de Sevilla

Tutora: Isabel Villegas Lama

Departamento de Farmacología

TRÍPTICO
INFORMATIVO

LA GOTA

PARA PACIENTES Y
CUIDADORES



¿QUÉ ES?

Es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por niveles altos de ácido úrico en sangre y la precipitación de cristales de urato monosódico en las articulaciones.

TIPOS

- Gota aguda: inicio rápido de dolor intenso.
- Gota intercrítica: periodo asintomático entre ataques de gota agudo.
- Gota crónica: formación de tofos y erosión articular.

¿SÍNTOMAS?

Suele comenzar en la primera articulación metatarsfalángica, conocido como podagra.



Enrojecimiento, brillo y sensibilidad en articulaciones afectadas.

FACTORES

- Alimentación rica en purinas, como carnes rojas y mariscos.
- Abuso de alcohol, especialmente la cerveza.
- Medicamentos como diuréticos, IECA
- Enfermedades como hipertensión, diabetes.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico de referencia: aspiración de líquido sinovial usando microscopía de luz polarizada.

Diagnóstico de tofos: biopsia del tofo.

TRATAMIENTO

- Colchicina: 1º línea
- Medicamentos antiinflamatorio no esteroideos (AINE): naproxeno o indometacina
- Glucocorticoides: prednisona
- Inhibidores de la interleucina 1: anakinra
- Medicamentos reductores de urato: gota severa.
- Inhibidor de la xantina oxidasa: alopurinol y febuxostat.

ALIMENTOS QUE BENEFICIAN O PERJUDICAN

- ❖ Dentro de los productos de soja: la leche de soja y polvo de soja aumenta ácido úrico (AU), mientras que la torta de tofu disminuye.
- ❖ La ingesta de jugo de naranja disminuye los niveles de AU.
- ❖ Si consumes pescado rico en ácido graso poliinsaturados omega 3 (n-3 PUFA) disminuyes el riesgo de brotes de gota.
- ❖ El consumo de una mezcla de extractos de flores de Chrysanthemum indicum linn y extracto de cinnamomum cassia (DKB114) disminuye el AU.
- ❖ Utilizando una dieta rica en proteína reduce los niveles de AU.
- ❖ Una dieta DASH reduce moderadamente los niveles de AU.
- ❖ Pacientes con gota es mejor consumir manzana en vez de miel porque ésta reduce el AU.
- ❖ Consumir productos lácteos bajo en grasa ya que reduce el AU.