



MANEIG FARMACOLÒGIC DE LA HIPERURICÈMIA

Eva Montané i Esteva

Servei de Farmacologia Clínica
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona

Resum

La hiperuricèmia és freqüent en la població i últimament ha recobrat la seva importància perquè se l'ha relacionat amb efectes sobre el sistema cardiovascular. Tot i això, ara per ara, no es recomana tractar-la en pacients asimptomàtics. En el darrers 40 anys no hi ha hagut noves aportacions farmacològiques en aquesta àrea terapèutica, i la recent comercialització del febuxostat, per al tractament de la hiperuricèmia simptomàtica, està generant força expectació en la comunitat mèdica.

L'al·lopurinol segueix sent el fàrmac d'elecció en el tractament de la hiperuricèmia crònica simptomàtica, tot i que cal tenir present que interacciona amb diversos fàrmacs, i que sovint se'n fa un ús inadequat (infradosificació o tractament excessiu) amb possibles conseqüències negatives per als pacients. En general, es recomana administrar a tots els pacients tractament profilàctic de la gota amb antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) o colquicina durant els primers mesos de l'inici del tractament hipouricèmic.

Paraules clau: hiperuricèmia, síndrome de lisi tumoral, al·lopurinol, febuxostat, rasburicasa, benzbromarona.

Introducció

La hiperuricèmia es defineix com l'augment de la concentració d'àcid úric de la sang per sobre de 7 mg/dl (0,42 mmol/L), en l'home, o de 6 mg/dl (0,36 mmol/L), en la dona.¹ Està present en aproximadament el 5% de la població i en el 25% dels pacients hospitalitzats.² Les concentracions sèriques d'àcid úric augmenten amb l'edat i són superiors en els homes que en les dones. La hiperuricèmia també pot incrementar-se amb l'obesitat, la ingesta elevada d'alcohol i les dietes amb aliments rics en purines, com la carn vermella i el marisc.³ La causa més freqüent d'hiperuricèmia és el dèficit en l'excreció renal d'àcid úric (excreció en l'orina inferior a 330 mg/dia, en més del 90% dels casos), que pot ser degut a alteracions de la funció renal o a fàrmacs que dificulten la depuració renal d'urat. Menys sovint, la hiperuricèmia és deguda a una producció excessiva d'àcid úric (excreció superior a 600 mg/dia), per causa de malalties que tenen un recanvi cel·lular elevat (malalties mieloproliferatives, limfomes o psoriasis exfoliativa), malalties genètiques (dèficit de la hipoxantina-guanina-fosforibosiltransferasa) i la síndrome de lisi tumoral.⁴

1. Metabolisme i excreció de l'àcid úric

L'àcid úric es sintetitza en el fetge a través dels processos d'oxidació de les bases puríniques adenina, guanina i hipoxantina, que s'obtenen per l'acció del complex enzimàtic xantina-oxidasa. Les purines provenen de la dieta o es generen endògenament per la via de la síntesi *de novo*. L'excreció urinària de l'àcid úric té lloc per filtració glomerular, resorció i secreció tubular. Després d'una quasi completa filtració glomerular, una gran quantitat d'àcid úric es reabsorbeix en el túbul proximal a través del transportador d'anions orgànic URAT1. Aquest transportador es localitza en la cèl·lula epitelial renal proximal i intercanvia anions intracel·lulars, com el lactat i la nicotinamida.⁵ Posteriorment, l'àcid úric es secreta i es reabsorbeix de nou en les porcions distals i proximals dels túbuls. Finalment, la quantitat d'àcid úric eliminada correspon al 8-12% de la quantitat filtrada.

2. Fàrmacs que produeixen hiperuricèmia

Alguns fàrmacs d'ús freqüent, com els diürètics de nansa, els tiazídics i l'àcid acetilsalicílic (AAS), en dosis baixes, poden produir hiperuricèmia. El mecanisme suggerit és la disminució de l'excreció renal d'urat. Altres fàrmacs que també s'hi han relacionat són els antituberculosos (pirazinamida i etambutol), niacina, didanosina, ciclosporina A i tacròlimus.

3. Hiperuricèmia i risc de gota

Almenys dues tercers parts dels pacients amb hiperuricèmia són asimptomàtics. Quan els nivells sanguinis d'àcid úric assoleixen el límit de solubilitat, l'àcid úric pot cristal·litzar com a urat monosòdic i dipositar-se en les articulacions i en els teixits periarticulars i provocar-hi gota, que és una resposta inflamatòria aguda amb acumulació de leucòcits, facilitada per l'alliberació de factors quimiotàctics. El risc de desenvolupar gota és directament proporcional als nivells d'àcid úric. Segons dades d'un estudi prospectiu d'una cohort d'uns 2.000 homes, seguits durant 15 anys, la proporció de nous casos de gota diagnosticats per any va ser de 0,1% en pacients amb nivells inicials d'àcid úric inferiors a 7 mg/dl; de 0,5% en pacients amb nivells d'entre 7 i 8,9 mg/dl, i de 4,9% en els que presentaven nivells superiors a 9 mg/dl.⁶ La prevalença de la gota augmenta en els països occidentals i en determinats grups de pacients, com els trasplantats d'òrgans sòlids.

4. Hiperuricèmia i risc cardiovascular

En els darrers anys, la hiperuricèmia ha adquirit importància a causa del seu efecte en el sistema cardiovascular. Alguns estudis epidemiològics han relacionat les concentracions plasmàtiques d'àcid úric superiors a 5,2 mg/dl amb diverses malalties cardiovasculars, com hipertensió arterial (HTA), malaltia coronària, malaltia vascular cerebral, demència vascular, preeclàmpsia, malaltia renal, obesitat, resistència a la insulina i dislipèmia (síndrome metabòlica).⁷

La importància d'aquestes associacions és, ara per ara, controvertida. Si bé els experts del *Framingham Heart Study* van argumentar que l'àcid úric no era un factor de risc de la malaltia coronària,⁸ algunes societats professionals sí que el consideren.⁹ Alguns estudis han suggerit que l'àcid úric sèric és un predictor independent de mortalitat en els pacients amb alt risc cardiovascular;¹⁰ en canvi, en els individus sans, la magnitud de l'excés de risc atribuïble als nivells alts d'àcid úric seria molt menor.¹¹

Recentment, es va publicar un assaig clínic exploratori aleatoritzat, amb cegament doble, comparat amb placebo i encreuat, que va incloure 30 adolescents amb diagnòstic inicial d'hipertensió essencial no tractada (estadiatge I) i concentracions sèriques d'àcid úric iguals o superiors a 6 mg/dl. Els resultats van suggerir que el tractament amb al-lopurinol (200 mg dues vegades al dia durant 4 setmanes) produïa una disminució de la tensió arterial superior a la que s'aconseguia amb placebo.¹²

Una revisió recent sobre aquest tema posa de manifest que, malgrat l'augment de l'evidència sobre la hiperuricèmia i el risc cardiovascular, encara no hi ha dades suficients per recomanar tractar els pacients amb hiperuricèmia asimptomàtica, amb la finalitat de reduir el risc cardiovascular.⁷

5. Hiperuricèmia i risc de malaltia renal

La malaltia renal terminal afavoreix la presència d'hiperuricèmia i gota, i també s'ha suggerit que la hiperuricèmia podria tenir un paper en el desenvolupament de la malaltia renal terminal i en la progressió de la nefropatia per immunoglobulines A.¹³ Les concentracions elevades d'àcid úric són un predictor independent del desenvolupament de la microalbuminúria i de l'alteració renal en els individus amb funció renal normal.¹⁴ En un assaig clínic amb 54 pacients amb hiperuricèmia i malaltia renal terminal, es van aleatoritzar i van rebre al-lopurinol (100-300 mg/dia) o el seu tractament habitual, durant 12 mesos. Hi va haver una disminució de les concentracions sèriques d'àcid úric en el grup de pacients que havien rebut al-lopurinol, i el 16% dels pacients d'aquest grup va assolir la variable combinada d'increment de les concentracions de creatinina superiors al 40% dels valors basals i de requeriment de diàlisi, en comparació amb el 46% del grup control ($p = 0,015$).¹⁵ Tot i això, en els pacients amb malaltia renal que no presentin gota ni litiasi renal úrica tampoc no es recomana tractament hipouricèmiat.

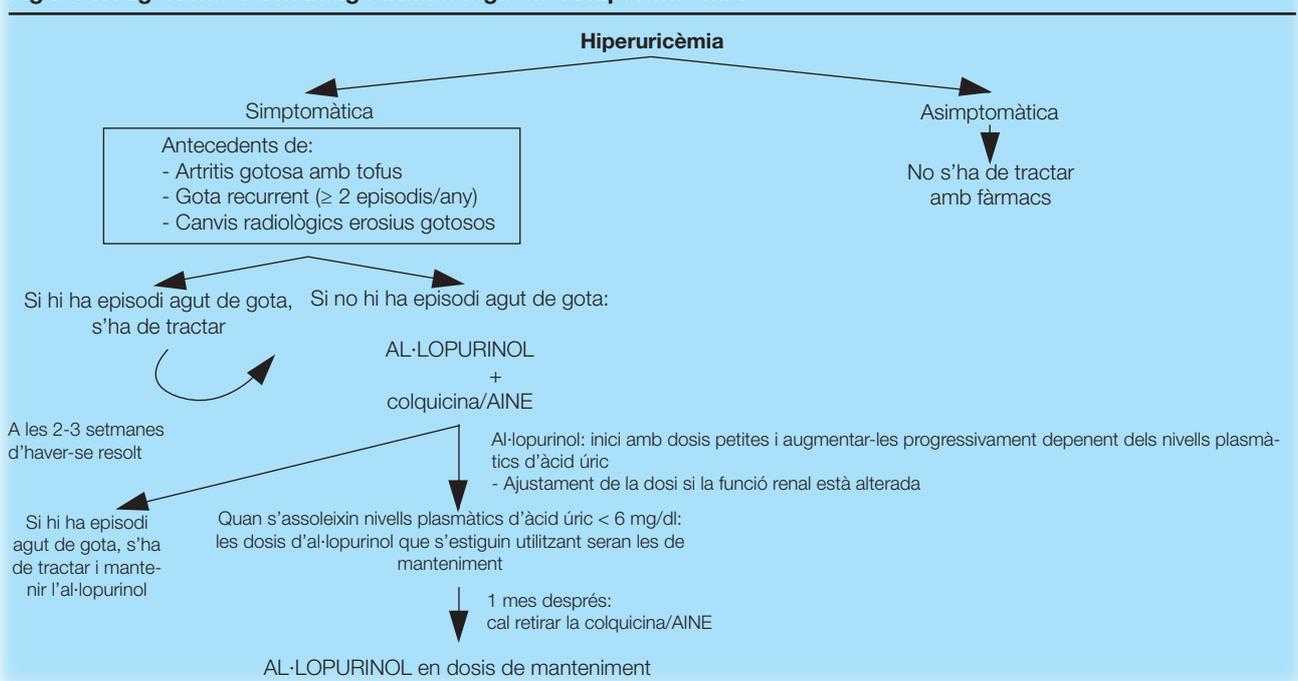
6. Tractament farmacològic de la hiperuricèmia

La decisió d'iniciar un tractament hipouricèmiat s'ha d'avaluar individualment en funció dels beneficis i riscos potencials. Cal tenir en compte que, a vegades, els nivells sèrics d'àcid úric tornen a la normalitat sense l'ús de fàrmacs, únicament amb modificacions en l'estil de vida del pacient (pèrdua de pes, disminució de la ingesta alcohòlica o dieta pobra en purines) i la substitució del fàrmac causant quan això sigui possible.¹⁶

Atès que només una minoria dels pacients amb hiperuricèmia presentaran gota, no es recomana fer determinacions rutinàries dels nivells sèrics d'àcid úric,¹⁷ ni tampoc tractar amb fàrmacs els pacients asimptomàtics que tenen hiperuricèmia, excepte aquells que reben tractament per a neoplàsies malignes i els que, a més d'una concentració d'urat elevada (superior a 0,8 mmol/L), també presenten una elevada excreció renal d'urat (per prevenir la formació de litiasi renal).¹⁸ En general, el tractament amb fàrmacs hipouricèmiants està recomanat en els pacients que tenen hiperuricèmia i artritis gotosa amb tofus, canvis radiològics erosius gotosos o que presenten dos o més episodis l'any.¹⁹ Encara que les evidències per a la prevenció de la gota recurrent són escasses, es recomana continuar el tractament indefinidament per prevenir episodis de gota posteriors.²⁰ El tractament amb aquests fàrmacs no s'ha d'iniciar mai durant la fase aguda de l'artritis, sinó 2-3 setmanes després que aquesta s'hagi resolt (figura 1). Com que els hipouricèmiants poden precipitar un episodi agut de gota, es recomana administrar com a profilaxi colquicina o un antiinflamatori (AINE) de forma concomitant, fins a un mes després que la hiperuricèmia s'hagi corregit. No obstant això, si es produeix un episodi agut durant el tractament, caldrà tractar-lo adequadament i mantenir l'hipouricèmiat a les mateixes dosis.²¹

La selecció dels fàrmacs per al tractament de la hiperuricèmia dependrà de si aquesta és secundària a l'augment de la capacitat de l'organisme per produir àcid úric o de si és conseqüència d'una reducció de la seva capacitat d'eliminació. Quan l'excreció de l'àcid úric és inferior a 700 mg/dia i la funció renal és normal, caldrà fer un tractament amb fàrmacs uricosúrics, però si en canvi és superior a 700 mg/dia, és més convenient administrar inhibidors de la síntesi. Cal tenir en compte que hi ha determinats pacients que podrien beneficiar-se de la combinació de dos fàrmacs hipouricèmiants quan no responen a cap d'ells per separat. El fàrmac de referència per al tractament de la

Figura 1. Algorisme del maneig farmacològic de la hiperuricèmia



hiperuricèmia crònica simptomàtica és l'al-lopurinol.²² Per primera vegada, des de fa més de 40 anys, es disposa de noves opcions terapèutiques com el febuxostat.²³ La rasburicasa està indicada en el maneig de la síndrome de lisi tumoral.²⁴

Fàrmacs inhibidors de la xantina-oxidasa

a) Al-lopurinol

És l'hipouricèmiant més prescrit per a la profilaxi de la gota, i els estudis que han avaluat la idoneïtat del seu ús posen de manifest que és inadequat en més d'una quarta part dels pacients avaluable.²⁵ Es metabolitza a oxipurinol, un metabòlit actiu que també inhibeix la xantina-oxidasa. La semivida d'eliminació de l'al-lopurinol és de 12 hores i la del seu metabòlit actiu, de 15 hores o més. En els pacients amb alteració de la funció renal, la semivida d'eliminació de l'al-lopurinol està augmentada, i per això caldrà ajustar-ne les dosis (taula 1). No s'uneix a proteïnes plasmàtiques i l'excreció és principalment renal, amb reabsorció tubular per l'oxipurinol. El 70% de la dosi diària pot ser excretada per l'orina com a oxipurinol, i el 10% com a al-lopurinol; la resta de la dosi s'excreta per la femta. S'administra per via oral en dosis inicials de 100 mg al dia, que caldrà augmentar i ajustar en funció dels nivells plasmàtics d'àcid úric assolits. En hiperuricèmies lleus, la dosi habitual de manteniment és de 100-200 mg (un cop al dia), en les moderadament greus, de 300-600 mg (en dues preses al dia) i en les greus, entre 700 i 900 mg al dia (en més d'una presa al dia).

Seguretat

Els efectes adversos més freqüents de l'al-lopurinol són diarrees, alteracions cutànies (directament relacionades amb concentracions plasmàtiques altes d'oxipurinol), cefalea i alteracions hemàtiques. El risc de presentar reaccions d'hipersensibilitat és baix (aproximadament d'1/56.000 pacients tractats), i són més freqüents en pacients amb alteració de la funció renal. Tot i que l'al-lopurinol es tolera força bé, el 5% dels pacients tractats l'han d'abandonar ja que presenten efectes adversos.⁴ L'ús d'al-lopurinol en pacients amb alteració de la funció renal predisposa a una major freqüència d'efectes adversos, i l'ús en pacients amb HTA o insuficiència cardíaca predisposa a un empitjorament de la funció renal.

L'al-lopurinol interacciona amb diversos fàrmacs. Les interaccions més rellevants es produeixen amb els diürètics tiazídics, que inhibeixen l'excreció d'al-lopurinol i en podrien la toxicitat, i amb els inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina (IECA), que augmenten el risc de desenvolupar una síndrome de Stevens-Johnson i reaccions d'hipersensibilitat (taula 2).

b) Febuxostat

Inhibeix selectivament l'enzim xantina-oxidasa A i, a diferència de l'al-lopurinol, no té una estructura similar a les purines o pirimidines. Aquest fàrmac s'administra en comprimits per via oral i se n'absorbeix, aproximadament, el 85%. Està molt unit a proteïnes plasmàtiques (més del 99%, i principalment a l'albúmina) i té una semivida d'eliminació d'unes 8 hores. Es metabolitza en el fetge (sobretot per glucuronidació però també pel citocrom

P450), els metabòlits presenten circulació enterohepàtica i l'excreció del febuxostat és renal. Algunes dades procedents d'estudis en pacients amb afectació renal greu i alteració hepàtica lleu o moderada, mostren que s'hi van trobar alteracions quant als paràmetres farmacocinètics ni farmacodinàmics.²⁶ Les dosis recomanades de febuxostat són de 80 mg al dia (es poden augmentar fins a 120 mg/dia) i cal fer profilaxi dels episodis de gota almenys durant 6 mesos.²⁹ A l'abril del 2008, l'EMA va autoritzar la comercialització de febuxostat a tota la Unió Europea, però a Espanya encara no està disponible.

Eficàcia terapèutica

Les dades d'eficàcia es basen en tres assaigs clínics (taula 3) –dos d'ells pivotals– que van incloure pacients adults amb gota (segons els criteris de l'*American College of Rheumatology*) i hiperuricèmia (igual o superior a 8 mg/dl). La variable principal va ser el percentatge de pacients que assolien nivells plasmàtics d'àcid úric inferiors a 6 mg/dl. En tots els assaigs, els pacients van rebre tractament profilàctic per nous episodis de gota amb naproxèn o colquicina durant les primeres setmanes de tractament.

- L'assaig clínic de fase II va comparar dosis diferents de febuxostat amb placebo.³⁰ Recentment, s'han publicat els resultats de la fase d'extensió oberta (FOCUS) amb 116 pacients que van rebre febuxostat (dosis ajustades entre 40 i 120 mg/dia, tot i que la majoria dels pacients van rebre dosis de 80 mg/dia). Als 5 anys de seguiment, només la meitat (58 pacients) van continuar l'estudi, el 22% van abandonar-lo perquè van presentar efectes adversos. El 93% dels pacients que van continuar l'estudi, continuaven amb concentracions plasmàtiques d'àcid úric superiors a 6 mg/dl.³¹
- L'estudi FACT va comparar dues dosis diferents de febuxostat amb al-lopurinol. El 34-39% dels pacients que van rebre febuxostat van abandonar l'estudi per atacs de gota o efectes adversos, mentre que se'n van retirar el 26,5% dels tractats amb al-lopurinol.³³ L'estudi APEX va comparar tres dosis diferents de febuxostat amb al-lopurinol i placebo. S'hi van incloure pacients amb afectació renal. Entre el 26 i el 36% dels pacients que van rebre febuxostat van abandonar l'estudi per atacs de gota o efectes adversos, mentre que se'n van retirar el 21% dels tractats amb al-lopurinol.³⁴

En ambdós estudis, les dosis d'al-lopurinol utilitzades, tot i que són les habituals (300 mg/dia), són baixes tenint en compte que es podrien utilitzar dosis superiors. També hi destaca que un gran percentatge de pacients tractats amb febuxostat no van assolir els nivells sèrics d'àcid úric inferiors a 6 mg/dl.

Seguretat

Els efectes adversos més freqüentment descrits per al febuxostat van ser diarrea, cefalea, dolor abdominal i alteracions dels enzims hepàtics.³² També hi va haver un augment de les alteracions cardiovasculars –en comparació amb l'al-lopurinol– que estan pendents d'avaluació en estudis futurs a llarg termini. Ara per ara, no s'han descrit interaccions farmacològiques pel febuxostat (tot i que s'ha relacionat amb una activitat inhibidora feble del CYP2D6 del citocrom P450). Calen més estudis per definir millor el perfil de seguretat del febuxostat a llarg termini, especialment en els pacients amb alteració renal o hepàtica.

Taula 1: Ajustament de la dosi d'al-lopurinol segons la funció renal²⁶

Depuració de creatinina (ml/min)	Dosi de manteniment de l'al-lopurinol
0	100 mg cada 3 dies
10	100 mg cada 2 dies
20	100 mg/dia
40	150 mg/dia
60	200 mg/dia
80	250 mg/dia

Taula 2. Interaccions farmacològiques de l'al·lopurinol (adaptat)

Fàrmac	Efecte	Mecanisme proposat	Recomanació
Antiàcids	Disminueix l'efecte de l'al·lopurinol	Disminució de l'absorció de l'al·lopurinol	Administrar l'hidròxid d'alumini almenys 3 hores abans
Anticoagulants orals	Augmenta l'efecte anticoagulant	Disminució del metabolisme	Ajustar les dosis dels anticoagulants en funció de l'INR
Azatioprina	Augmenta la toxicitat per azatioprina	Disminució del metabolisme	Evitar-ne l'ús concomitant. En cas de combinació, cal disminuir les dosis d'azatioprina
Ciclofosfamida i alquilants	Augmenta la toxicitat per ciclofosfamida/alquilants	Desconegut	Realitzar controls hemàtics
Ciclosporina	Augmenta la toxicitat per ciclosporina	Disminució del metabolisme	Ajustar les dosis de ciclosporina en funció dels nivells plasmàtics
Didanosina	Augmenta la toxicitat per didanosina	Desconegut	Evitar-ne l'ús concomitant. En cas de combinació, cal disminuir les dosis de didanosina
Diürètics tiazídics i de nansa	Augmenta la toxicitat per al·lopurinol i el risc de presentar exantema	Disminució de l'excreció renal en pacients amb insuficiència renal	Evitar-ne l'ús concomitant
IECA	Té més risc de reaccions d'hipersensibilitat i síndrome de Stevens-Johnson	Desconegut	Evitar-ne l'ús concomitant, sobretot en pacients amb insuficiència renal
Mercaptopurina	Augmenta la toxicitat per mercaptopurina	Disminució del metabolisme de primer pas hepàtic	Disminuir la dosi de mercaptopurina
Penicil·lines	Augmenta la incidència d'exantema	Desconegut	Evitar-ne l'ús concomitant
Pirazinamida	Impedeix l'efecte hipouricèmic de l'al·lopurinol	Acumulació de l'àcid pirazinoic	Evitar-ne l'ús concomitant
Teofil·lines	Augmenta l'efecte de les teofil·lines	Disminució del metabolisme	Ajustar les dosis de teofil·lina en funció dels nivells plasmàtics
Vidarabina	Augmenta la toxicitat per vidarabina	Disminució del metabolisme	Evitar-ne l'ús concomitant

El febuxostat podria ser una alternativa en els pacients que no responen o no toleren l'al·lopurinol ni els uricosúrics i/o amb insuficiència renal crònica greu.

Fàrmacs uricosúrics

L'únic fàrmac uricosúric disponible a Espanya és la benzbromarona. En altres països també es disposa de probenecid i sulfinpirazona.

a) Benzbromarona

La benzbromarona és un potent uricosúric que inhibeix la resorció tubular d'àcid úric. El seu metabòlit actiu, la 6-hidroxi-benzbromarona, té una semivida de més de 30 hores. Pel seu risc d'hepatotoxicitat (aproximadament d'1/17.000 pacients),³⁵ l'any 2004 l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) va restringir-ne l'ús a pacients amb hiperuricèmia que no responguessin o no toleressin l'al·lopurinol i que pre-

sentessin episodis de gota greu o insuficiència renal amb depuració de creatinina superior a 20 ml/min, o a pacients trasplantats renals.³⁶ Actualment, la benzbromarona està catalogada com a especialitat de "diagnòstic hospitalari" (i per tant la primera prescripció l'ha de fer un metge especialista en reumatologia o nefrologia, amb l'informe clínic corresponent). Cal fer controls periòdics de la funció hepàtica.

Fàrmacs uricolítics

a) Rasburicasa

És urat-oxidasa obtinguda per recombinació genètica. La urat-oxidasa és una proteïna, present en algunes espècies (però no en l'home), que catalitza l'oxidació de l'àcid úric a al·lantoina, la qual és més hidrosoluble i fàcilment eliminable per l'orina. La rasburicasa està autoritzada (a Espanya des del 2001) per al tractament i la profilaxi de la hiperuricèmia induïda per quimioterà-

Taula 3. Assaigs clínics (AC) que avaluen l'eficàcia del febuxostat en pacients adults amb gota i hiperuricèmia (≥ 8 mg/dl)

Autor	Tipus d'AC	Durada de l'AC	Nombre de pacients	Grups de tractament (dosi diària)	Eficàcia (% de pacients amb nivells plasmàtics d'àcid úric < 6 mg/dl)
Becker et al. 2005 ³⁰	Fase II, multicèntric, aleatoritzat, cegament doble	4 setmanes	153	Febuxostat 40, 80, 120 mg Placebo	En el dia 28: F40: 56%, F80: 76%, F120: 94% PL: 0% <i>p</i> < 0,001 per la comparació de cada grup F amb el grup PL
Becker et al. 2005 ³³ FACT	Fase III, aleatoritzat, cegament doble	52 setmanes	760	Febuxostat 80, 120 mg Al·lopurinol 300 mg	Als 3 mesos: F80: 53%, F120: 62% A: 21% <i>p</i> < 0,001 per la comparació de cada grup F amb el grup A
Schumacher et al. 2008 ³⁴ APEX	Fase III, multicèntric, aleatoritzat, cegament doble	28 setmanes	1.072	Febuxostat 80, 120, 240 mg Al·lopurinol 300, 100 mg (segons funció renal) Placebo	Als 3 mesos: F80: 48%, F120: 65%, F240: 69% A: 22% PL: 0% <i>p</i> \leq 0,05 per la comparació dels grups F amb els grups A i PL

F: febuxostat; A: al·lopurinol; PL: placebo

pics en pacients pediàtrics (a Europa i als EUA) i en adults (només a Europa). S'administra en perfusió intravenosa durant 30 minuts, i les dosis recomanades, tant en adults com en nens, són de 0,2 mg/kg al dia durant 5-7 dies. Un estudi recent, prospectiu i obert, suggereix que dosis de 7,5 mg/dia tindrien efectes similars a 0,15 mg/kg/dia.³⁷ Tot i que no es coneixen amb precisió les vies metabòliques de la rasburicasa, s'espera que es degradi per hidròlisi pèptica com altres proteïnes. La semivida d'eliminació és de 21 hores, la depuració renal és mínima, i es creu que les propietats farmacocinètiques no varien en els pacients que tenen alterada la funció renal.³⁸ La rasburicasa inicia la disminució d'àcid úric plasmàtic en les primeres 4 hores, mentre que l'al·lopurinol triga entre 1 i 3 dies.

Eficàcia terapèutica

Les dades d'eficàcia de la rasburicasa es basen en tres assaigs clínics (taula 4). Un de pivotal, que va incloure 52 pacients pediàtrics amb alt risc de lisi tumoral, va demostrar una major reducció de les concentracions d'àcid úric en les primeres 96 hores en el grup tractat amb rasburicasa en comparació amb el tractat amb al·lopurinol.³⁹ I en dos estudis no comparatius que van incloure pacients adults i pediàtrics, afectats de malaltia hemàtica greu, van rebre rasburicasa i van respondre al tractament.^{40,41}

Seguretat

Segons les dades procedents dels assaigs clínics, els efectes adversos més freqüents van ser nàusees i vòmits, febre, erupcions cutànies i cefalea. La majoria eren lleus i van desaparèixer entre el primer i el segon dia de l'administració. També s'han descrit alteracions hemàtiques i al·lèrgiques greus i reaccions immunògenes (formació d'anticossos anti-rasburicasa). Per tal de reduir l'antigenicitat i augmentar-ne la semivida d'eliminació, s'ha desenvolupat la urat-oxidasa polietilenglicolada que està en investigació. La rasburicasa està contraindicada en pacients amb dèficit de 6-P-glucosa- deshidrogenasa, en l'embaràs i la lactància. No s'han descrit interaccions amb altres fàrmacs ni se'n preveuen, per les característiques de la molècula.

Conclusions

- No es recomana tractar els pacients amb hiperuricèmia asimptomàtica, atès que no hi ha prou dades que demostrin que la reducció dels episodis cardiovasculars i del desenvolupament de la malaltia renal terminal superin els riscos del tractament.
- L'al·lopurinol és el fàrmac d'elecció en els pacients amb hiperuricèmia crònica simptomàtica, i els uricosúrics són els fàrmacs de segona línia. L'al·lopurinol presenta interaccions farmacològiques i malgrat que s'ha relacionat amb reaccions d'hipersensibilitat,

aquestes són rares i sovint les presenten pacients sobredosificats (amb insuficiència renal) o excessivament tractats (amb hiperuricèmia asimptomàtica). Les dosis inicials d'al·lopurinol són baixes i s'han d'anar augmentant progressivament.

- El febuxostat, tot i que va assolir reduir els nivells plasmàtics d'àcid úric en més pacients que l'al·lopurinol (amb les dosis habituals), provoca més sovint episodis de gota en l'inici del tractament. Els efectes adversos més freqüents del febuxostat són cefalea i alteracions gastrointestinals. Calen estudis que en defineixin millor el perfil de seguretat a llarg termini. El febuxostat podria ser una alternativa en els pacients que no responen a l'al·lopurinol ni als uricosúrics o que no els toleren, i en els pacients amb insuficiència renal crònica greu.
- La rasburicasa té una indicació molt concreta, el tractament i la profilaxi de la hiperuricèmia induïda per quimioteràpics. S'administra en perfusió intravenosa durant 5-7 dies. Té un inici d'acció molt ràpid, en les primeres 4 hores. Les dades d'eficàcia d'un estudi comparatiu amb l'al·lopurinol van ser favorables per a la rasburicasa. El seu perfil de seguretat no és ben conegut i destaquen les reaccions al·lèrgiques i immunògenes.

Bibliografia

1. Rott KT, Agudelo CA. Gout. JAMA 2003;289:2657-60.
2. Gutiérrez-Macias A, Lizarralde-Palacios E, Martínez-Odrozola P, Miguel-De la Villa F. Fatal allopurinol hypersensitivity syndrome after treatment of asymptomatic hyperuricaemia. BMJ 2005;331:623-4.
3. Luk AJ, Simkin PA. Epidemiology of hyperuricemia and gout. Am J Manag Care. 2005;11(15 Suppl):S435-42.
4. Schlesinger N. Management of acute and chronic gouty arthritis: present state-of-the art. Drugs 2004;64:2399-416.
5. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. Nature 2002;417:447-52.
6. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. Am J Med 1987;82:421-6.
7. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. NEJM 2008;359:1811-21.
8. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1999;131:7-13.
9. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. Circulation 2002;106:388-91.
10. 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;58:623-30.
11. Baker J, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments and where do they leave us? Am J Med 2005;118:816-26.
12. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. A randomized trial. JAMA 2008;300:924-32.
13. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al. A role of uric acid in the progression of renal disease. J Am Soc Nephrol 2002;13:2888-97.
14. Lee JE, Kim YG, Choi YH, Huh W, Kim DJ, Oh HY. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. Hypertension 2006;47:962-7.
15. Siu Y-P, Leung K-T, Tong M, Kwan T-H. Use of allopurinol is slowing the pro-

Taula 4. Assaigs clínics (AC) que avaluen l'eficàcia de rasburicasa en pacients amb neoplàsia hemàtica, administrada abans o el mateix dia de la quimioteràpia d'inducció

Autor	Tipus d'AC	Durada de l'AC	Nombre de pacients	Grups de tractament	Eficàcia
Goldman et al. 2001 ³¹	Multicèntric, aleatoritzat, obert	5-7 dies	52 pacients <18 anys	Rasburicasa IV (0,2 mg/kg/dia) Al·lopurinol VO (mediana de 300 mg/dia)	A les 96h: Mitjana de l'àrea sota la corba de les concentracions plasmàtiques d'àcid úric (mg/l): p < 0,0001 R: 128 A: 329
Coiffier et al. 2003 ⁴⁰	Multicèntric, obert	3-7 dies	100 Adults	Rasburicasa IV (0,2 mg/kg/dia)	100% de pacients sense hiperuricèmia al final de la QT
Wang et al. 2006 ⁴¹	Multicèntric, obert	2-6 dies	45 Nens i adults	Rasburicasa IV (0,2 mg/kg/dia)	Al tercer dia: 100% de pacients sense hiperuricèmia al final de la QT

R: rasburicasa; A: al·lopurinol; IV: via intravenosa; VO: via oral; QT: quimioteràpia

gression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. Am J Kidney Dis 2006;47:51-9.

16. Terkeltaub RA. Gout. NEMJ 2003;349:1647-55.
17. Underwood M. Diagnosis and management of gout. BMJ 2006;332:1315-9.
18. Dincer HE, Dincer AP, Levinson DJ. Asymptomatic hyperuricemia: to treat or not to treat. Cleve Clin J Med 2002;69:594-608.
19. Mikuls TR, MacLean CH, Olivieri J, Patino F, Allison JJ, Farrar JT, et al. Quality of care indicators for gout management. Arthritis Rheum. 2004;50:937-43.
20. Sutaria S, Katbamma R, Underwood M. Effectiveness of interventions for the treatment of acute and prevention of recurrent gout: a systematic review. Rheumatology (Oxford) 2006;45:1422-31.
21. Anònim. Long-term control of gout. British National Formulary 54:547.
22. Anònim. Febuxostat (Adenuric®). Hyperuricémies: gare aux crises de goutte. Rev Prescrire 2008;300:726-29.
23. Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT. Emerging therapies in the long-term management of hyperuricemia and gout. Intern Med J 2007;37:258-66.
24. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol. 2008;26:2767-78.
25. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Saag KG. Suboptimal physician adherence to quality indicators for the management of gout and asymptomatic hyperuricemia: results from the UK General Practice Research Database (GPRD). Rheumatology (Oxford) 2005;44:1038-42.
26. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. Am J Med. 1984;76:47-56.
27. Adverse Drug Interactions Program. Version 2.2 – August 2007. Copyright 2007 The Medical Letter on Drugs and Therapeutics.
28. Bruce SP. Febuxostat: a selective xanthine oxidase inhibitor for the treatment of hyperuricemia and gout. Ann Pharmacother. 2006;40:2187-94.
29. Fitxa tècnica d'Adenuric®. Disponible a la URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/adenuric/H-777-PI-es.pdf> [accedit 16/01/2009]
30. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Palo WA, Eustace D, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-res-

ponse clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. Arthritis Rheum. 2005;52:916-23.

31. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA, Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. Rheumatology (Oxford). 2009;48:188-94.
32. Hair PI, McCormack PL, Keating GM. Febuxostat. Drugs. 2008;68(13):1865-74.
33. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. NEJM. 2005;353:2450-61.
34. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. Arthritis Rheum. 2008;59:1540-8.
35. Lee MHH, Graham GG, Williams KM, Day RO. A benefit-risk assessment of benzbromarone in the treatment of gout. Drug Saf 2008;31:643-65.
36. Nota informativa AEMPS: restricción del uso de benzbromarona (urinorm®) y suspensión de comercialización de benziodarona (dilaforane®) y de las asociaciones benzbromarona-allopurinol (Acifugan®, Facilit®) Disponible a la URL: <http://www.agedmed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/urinorm.htm> [accedit 08/01/2009]
37. Reeves DJ, Bestul DJ. Evaluation of a single fixed dose of rasburicase 7.5 mg for the treatment of hyperuricemia in adults with cancer. Pharmacotherapy 2008;28:685-90.
38. Ofield V, Perry CM. Rasburicase. A review of its use in the management of anticancer therapy-induced hyperuricemia. Drugs 2006; 66:529-45.
39. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. Blood 2001;97:2998-3003.
40. Coiffier B, Mounier N, Bologna S, Fermé C, Tilly H, Sonet A, et al. Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) study. J Clin Oncol. 2003;21:4402-6.
41. Wang LY, Shih LY, Chang H, Jou ST, Lin KH, Yeh TC, et al. Recombinant urate oxidase (rasburicase) for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in patients with hematologic malignancies. Acta Haematol. 2006;115:35-8.

Cost dels fàrmacs emprats a la hiperuricèmia per a un tractament de 30 dies



Pel càlcul dels costos s'ha considerat el PVP (IVA inclòs) dels fàrmacs emprats a les dosis mínimes i màximes habituals i per una durada de tractament de 30 dies

Cost de la rasburicasa per a un tractament de 5-7 dies



La rasburicasa és medicament d'ús hospitalari. Pel càlcul dels costos s'ha considerat el PVL (IVA inclòs) per un cicle de 5-7 dies en un pacient de 70 Kg

Data de redacció: **Gener 2009**

En el proper número: **Tractament farmacològic de l'insomni**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Directora: M^a Assumpció Benito Vives. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Isabel Castro, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madridejos, M^a Antònia Mangués, Eduardo Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Francesc Vila.

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

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, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

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

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>