



MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERURICEMIA

Eva Montané i Esteva

Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona

Resumen

La hiperuricemia es frecuente en la población y últimamente ha recobrado su importancia porque se le ha relacionado con efectos sobre el sistema cardiovascular. Sin embargo, hoy por hoy, no se recomienda tratarla en pacientes asintomáticos. En los últimos 40 años no ha habido nuevas aportaciones farmacológicas en esta área terapéutica, y la reciente comercialización del febuxostat, para el tratamiento de la hiperuricemia sintomática, está generando bastante expectación en la comunidad médica.

El alopurinol sigue siendo el fármaco de elección en el tratamiento de la hiperuricemia crónica sintomática, aunque hay que tener presente que interacciona con diversos fármacos, y que a menudo se hace un uso inadecuado (infradosificación o tratamiento excesivo) con posibles consecuencias negativas para los pacientes. En general, se recomienda administrar a todos los pacientes tratamiento profiláctico de la gota con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o colchicina durante los primeros meses del inicio del tratamiento hipouricemiante.

Palabras clave: hiperuricemia, síndrome de lisis tumoral, alopurinol, febuxostat, rasburicasa, benzbromarona.

Introducción

La hiperuricemia se define como el aumento de la concentración de ácido úrico de la sangre por encima de 7 mg/dl (0,42 mmol/L), en el hombre, o de 6 mg/dl (0,36 mmol/L), en la mujer.¹ Está presente en aproximadamente el 5% de la población y en el 25% de los pacientes hospitalizados.² Las concentraciones séricas de ácido úrico aumentan con la edad y son superiores en los hombres que en las mujeres. La hiperuricemia también puede incrementarse con la obesidad, la ingesta elevada de alcohol y las dietas con alimentos ricos en purinas, como la carne roja y el marisco.³ La causa más frecuente de hiperuricemia es el déficit en la excreción renal de ácido úrico (excreción en la orina inferior a 330 mg/día, en más del 90% de los casos), que puede deberse a alteraciones de la función renal o fármacos que dificultan la depuración renal de urato. Menos frecuente, la hiperuricemia es debida a una producción excesiva de ácido úrico (excreción superior a 600 mg/día), a causa de enfermedades que tienen un recambio celular elevado (enfermedades mieloproliferativas, linfomas o psoriasis exfoliativa), enfermedades genéticas (déficit de la hipoxantina-guanina-fosforibosiltransferasa) y el síndrome de lisis tumoral.⁴

1. Metabolismo y excreción del ácido úrico

El ácido úrico se sintetiza en el hígado a través de los procesos de oxidación de las bases purínicas adenina, guanina e hipoxantina, que se obtienen por la acción del complejo enzimático xantina-oxidasa. Las purinas provienen de la dieta o se generan endógenamente por la vía de la síntesis de novo. La excreción urinaria del ácido úrico tiene lugar por filtración glomerular, resorción y secreción tubular. Después de una casi completa filtración glomerular, una gran cantidad de ácido úrico se reabsorbe en el túbulo proximal a través del transportador de aniones orgánico URAT1. Este transportador se localiza en la célula epitelial renal proximal e intercambia aniones intracelulares, como el lactato y la nicotinamida.⁵ Posteriormente, el ácido úrico se secreta y se reabsorbe de nuevo en las porciones distales y proximales de los túbulos. Finalmente, la cantidad de ácido úrico eliminada corresponde al 8-12% de la cantidad filtrada.

2. Fármacos que producen hiperuricemia

Algunos fármacos de uso frecuente, como los diuréticos de asa, los tiazídicos y el ácido acetilsalicílico (AAS), a dosis bajas, pueden producir hiperuricemia. El mecanismo sugerido es la disminución de la excreción renal de urato. Otros fármacos que también se han relacionado son los antituberculosos (pirazinamida y etambutol), niacina, didanosina, ciclosporina A y tacrolimus.

3. Hiperuricemia y riesgo de gota

Al menos dos tercios partes de los pacientes con hiperuricemia son asintomáticos. Cuando los niveles sanguíneos de ácido úrico alcanzan el límite de solubilidad, el ácido úrico puede cristalizar como urato monosódico y depositarse en las articulaciones y en los tejidos periarticulares y provocar gota, que es una respuesta inflamatoria aguda con acumulación de leucocitos, facilitada por la liberación de factores quimiotácticos. El riesgo de desarrollar gota es directamente proporcional a los niveles de ácido úrico. Según datos de un estudio prospectivo de una cohorte de unos 2.000 hombres, seguidos durante 15 años, la proporción de nuevos casos de gota diagnosticados por año fue de 0,1% en pacientes con niveles iniciales de ácido úrico inferiores a 7 mg/dl; de 0,5% en pacientes con niveles de entre 7 y 8,9 mg/dl, y de 4,9% en los que presentaban niveles superiores a 9 mg/dl.⁶ La prevalencia de la gota aumenta en los países occidentales y en determinados grupos de pacientes, como los trasplantados de órganos sólidos.

4. Hiperuricemia y riesgo cardiovascular

En los últimos años, la hiperuricemia ha adquirido importancia debido a su efecto en el sistema cardiovascular. Algunos estudios epidemiológicos han relacionado las concentraciones plasmáticas de ácido úrico superiores a 5,2 mg/dl con diversas enfermedades cardiovasculares, como hipertensión arterial (HTA), enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral, demencia vascular, preeclampsia, enfer-

medad renal, obesidad, resistencia a la insulina y dislipemia (síndrome metabólico).⁷

La importancia de estas asociaciones es, por ahora, controvertida. Si bien los expertos del *Framingham Heart Study* argumentaron que el ácido úrico no era un factor de riesgo de la enfermedad coronaria,⁸ algunas sociedades profesionales sí que lo consideran.⁹ Algunos estudios han sugerido que el ácido úrico sérico es un predictor independiente de mortalidad en los pacientes con alto riesgo cardiovascular;¹⁰ en cambio, en los individuos sanos, la magnitud del exceso de riesgo atribuible a los niveles altos de ácido úrico sería mucho menor.¹¹

Recientemente, se publicó un ensayo clínico exploratorio aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo y cruzado, que incluyó 30 adolescentes con diagnóstico inicial de hipertensión esencial no tratada (estadio I) y concentraciones séricas de ácido úrico iguales o superiores a 6 mg/dl. Los resultados sugirieron que el tratamiento con alopurinol (200 mg dos veces al día durante 4 semanas) producía una disminución de la tensión arterial superior a la que se conseguía con placebo.¹²

Una revisión reciente sobre este tema pone de manifiesto que, pese al aumento de la evidencia sobre la hiperuricemia y el riesgo cardiovascular, aún no hay datos suficientes para recomendar tratar a los pacientes con hiperuricemia asintomática, con el fin de reducir el riesgo cardiovascular.⁷

5. Hiperuricemia y riesgo de enfermedad renal

La enfermedad renal terminal favorece la presencia de hiperuricemia y gota, y también se ha sugerido que la hiperuricemia podría tener un papel en el desarrollo de la enfermedad renal terminal y en la progresión de la nefropatía por inmunoglobulinas A.¹³ Las concentraciones elevadas de ácido úrico son un predictor independiente del desarrollo de la microalbuminuria y de la alteración renal en los individuos con función renal normal.¹⁴ En un ensayo clínico con 54 pacientes con hiperuricemia y enfermedad renal terminal, se aleatorizaron y recibieron alopurinol (100-300 mg/día) o su tratamiento habitual, durante 12 meses. Hubo una disminución de las concentraciones séricas de ácido úrico en el grupo de pacientes que habían recibido alopurinol, y el 16% de los pacientes de este grupo alcanzó la variable combinada de incremento de las concentraciones de creatinina superiores al 40% de los valores basales y de requerimiento de diálisis, en comparación con el 46% del grupo control (p = 0,015).¹⁵ Sin embargo, en los pacientes con enfermedad

renal que no presenten gota ni litiasis renal úrica tampoco se recomienda tratamiento hipouricemiante.

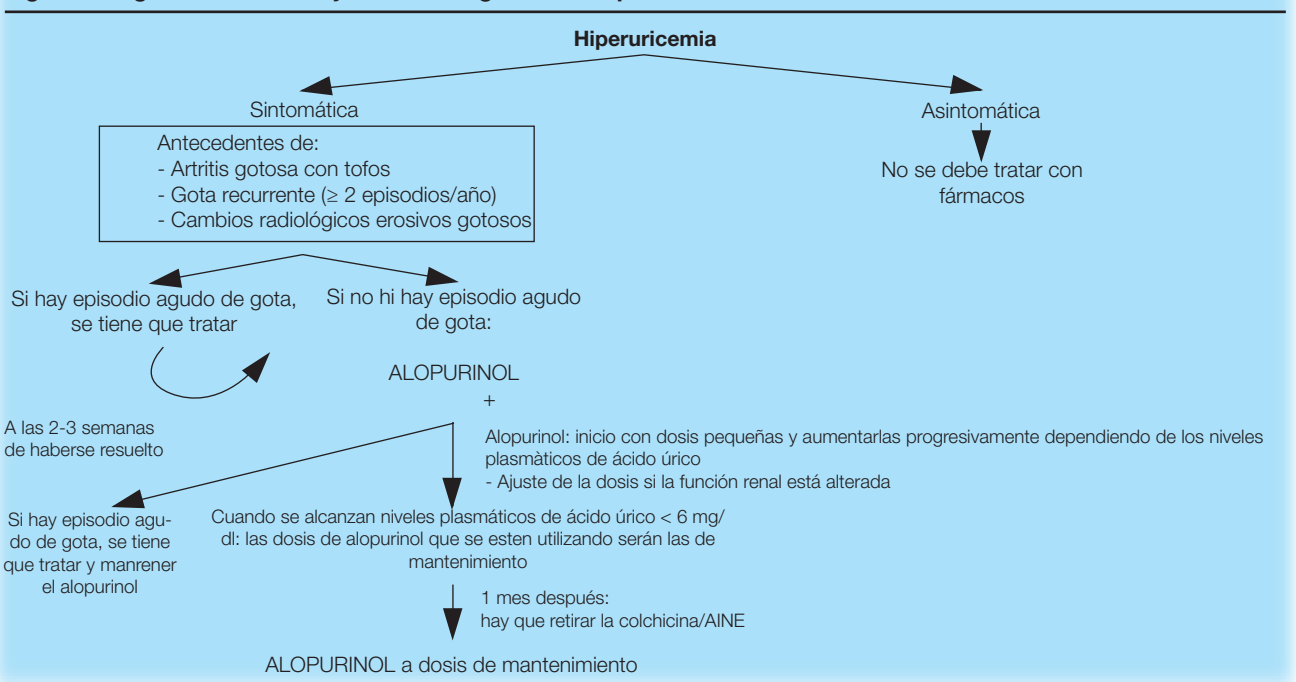
6. Tratamiento farmacológico de la hiperuricemia

La decisión de iniciar un tratamiento hipouricemiante se debe evaluar individualmente en función de los beneficios y riesgos potenciales. Hay que tener en cuenta que, a veces, los niveles séricos de ácido úrico vuelven a la normalidad sin el uso de fármacos, únicamente con modificaciones en el estilo de vida del paciente (pérdida de peso, disminución de la ingesta alcohólica o dieta pobre en purinas) y la sustitución del fármaco causante cuando ello sea posible.¹⁶

Dado que sólo una minoría de los pacientes con hiperuricemia presentarán gota, no se recomienda realizar determinaciones rutinarias de los niveles séricos de ácido úrico,¹⁷ ni tampoco tratar con fármacos a los pacientes asintomáticos que tienen hiperuricemia, excepto aquellos que reciben tratamiento para neoplasias malignas y los que, además de una concentración de urato elevada (superior a 0,8 mmol/L), también presentan una elevada excreción renal de urato (para prevenir la formación de litiasis renal).¹⁸ En general, el tratamiento con fármacos hipouricemiantes está recomendado en los pacientes que tienen hiperuricemia y artritis gotosa con tofos, cambios radiológicos erosivos gotosos o que presentan dos o más episodios al año.¹⁹ Aunque las evidencias para la prevención de la gota recurrente son escasas, se recomienda continuar el tratamiento indefinidamente para prevenir episodios de gota posteriores.²⁰ El tratamiento con estos fármacos no debe iniciarse nunca durante la fase aguda de la artritis, sino 2-3 semanas después de que ésta se haya resuelto (figura 1). Como los hipouricemiantes pueden precipitar un episodio agudo de gota, se recomienda administrar como profilaxis colchicina o un antiinflamatorio (AINE) de forma concomitante, hasta un mes después de que la hiperuricemia se haya corregido. Sin embargo, si se produce un episodio agudo durante el tratamiento, habrá que tratarlo adecuadamente y mantener el hipouricemiante a las mismas dosis.²¹

La selección de los fármacos para el tratamiento de la hiperuricemia dependerá de si ésta es secundaria al aumento de la capacidad del organismo para producir ácido úrico o de si es consecuencia de una reducción de su capacidad de eliminación. Cuando la excreción del ácido úrico es inferior a 700 mg/día y la función renal es normal, habrá que hacer un tratamiento con fármacos uricosúricos, pero si en cambio es superior a 700 mg/día, es más conveniente administrar inhibidores de la síntesis. Hay que tener en cuenta que

Figura 1. Algoritmo del manejo farmacológico de la hiperuricemia



hay determinados pacientes que podrían beneficiarse de la combinación de dos fármacos hipouricemiantes cuando no responden a ninguno de ellos por separado. El fármaco de referencia para el tratamiento de la hiperuricemia crónica sintomática es el alopurinol.²² Por primera vez, desde hace más de 40 años, se dispone de nuevas opciones terapéuticas como el febuxostat.²³ La rasburicasa está indicada en el manejo del síndrome de lisis tumoral.²⁴

Fármacos inhibidores de la xantina-oxidasa

a) Alopurinol

Es el hipouricemiante más prescrito para la profilaxis de la gota, y los estudios que han evaluado la idoneidad de su uso ponen de manifiesto que es inadecuado en más de una cuarta parte de los pacientes evaluables.²⁵ Se metaboliza a oxipurinol, un metabolito activo que también inhibe la xantina-oxidasa. La semivida de eliminación del alopurinol es de 12 horas y la de su metabolito activo, de 15 horas o más. En los pacientes con alteración de la función renal, la semivida de eliminación del alopurinol está aumentada, por lo que habrá que ajustar las dosis (tabla 1). No se une a proteínas plasmáticas y la excreción es principalmente renal, con resorción tubular por el oxipurinol. El 70% de la dosis diaria puede ser excretada por la orina como oxipurinol, y el 10% como alopurinol, el resto de la dosis se excreta por las heces. Se administra por vía oral a dosis iniciales de 100 mg al día, que deberá aumentar y ajustarse en función de los niveles plasmáticos de ácido úrico alcanzados. En hiperuricemias leves, la dosis habitual de mantenimiento es de 100-200 mg (una vez al día), en las moderadamente graves, de 300-600 mg (en dos tomas al día) y en las graves, entre 700 y 900 mg al día (en más de una toma al día).

Seguridad

Los efectos adversos más frecuentes del alopurinol son diarreas, alteraciones cutáneas (directamente relacionadas con concentraciones plasmáticas altas de oxipurinol), cefalea y alteraciones hemáticas. El riesgo de presentar reacciones de hipersensibilidad es bajo (aproximadamente de 1/56000 pacientes tratados), y son más frecuentes en pacientes con alteración de la función renal. Aunque el alopurinol se tolera bastante bien, el 5% de los pacientes tratados tienen que abandonar ya que presentan efectos adversos.⁴ El uso de alopurinol en pacientes con alteración de la función renal predispone a una mayor frecuencia de efectos adversos, y el uso en pacientes con HTA o insuficiencia cardíaca predispone a un empeoramiento de la función renal.

El alopurinol interacciona con varios fármacos. Las interacciones más relevantes se producen con los diuréticos tiazídicos, que inhiben la excreción de alopurinol y potencian la toxicidad, y con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), que aumentan el riesgo de desarrollar un síndrome de Stevens-Johnson y reacciones de hipersensibilidad (tabla 2).

b) Febuxostat

Inhibe selectivamente la enzima xantina-oxidasa A y, a diferencia del alopurinol, no tiene una estructura similar a las purinas o pirimidinas. Este fármaco se administra en comprimidos por vía oral y se absorbe, aproximadamente, el 85%. Está muy unido a proteínas plasmáticas (más del 99%, y principalmente albúmina) y tiene una semivida

de eliminación de unas 8 horas. Se metaboliza en el hígado (sobre todo por glucuronidación pero también por el citocromo P450), los metabolitos presentan circulación entero-hepática y la excreción del febuxostat es renal. Algunos datos procedentes de estudios en pacientes con afectación renal grave y alteración hepática leve o moderada, muestran que se encontraron alteraciones en cuanto a los parámetros farmacocinéticos ni farmacodinámicos.²⁸ Las dosis recomendadas de febuxostat son de 80 mg al día (se pueden aumentar hasta 120 mg/día) y hay que hacer profilaxis de los episodios de gota al menos durante 6 meses.²⁹ En abril de 2008, la EMEA autorizó la comercialización de febuxostat en toda la Unión Europea, **pero en España aún no está disponible.**

Eficacia terapéutica

Los datos de eficacia se basan en tres ensayos clínicos (tabla 3) -dos de ellos pivotaes- que incluyeron pacientes adultos con gota (según los criterios del *American College of Rheumatology*) e hiperuricemia (igual o superior a 8 mg/dl). La variable principal fue el porcentaje de pacientes que alcanzaban niveles plasmáticos de ácido úrico inferiores a 6 mg/dl. En todos los ensayos, los pacientes recibieron tratamiento profiláctico por nuevos episodios de gota con naproxeno o colchicina durante las primeras semanas de tratamiento.

- El ensayo clínico de fase II comparó dosis diferentes de febuxostat con placebo.³⁰ Recientemente se han publicado los resultados de la fase de extensión abierta (FOCUS) con 116 pacientes que recibieron febuxostat (dosis ajustadas entre 40 y 120 mg/día, aunque la mayoría de los pacientes recibieron dosis de 80 mg/día). A los 5 años de seguimiento, sólo la mitad (58 pacientes) continuaron el estudio, el 22% abandonaron ya que presentaron efectos adversos. El 93% de los pacientes que continuaron el estudio, continuaban con concentraciones plasmáticas de ácido úrico superiores a 6 mg/dl.³¹
- El estudio FACT comparó dos dosis diferentes de febuxostat con alopurinol. El 34-39% de los pacientes que recibieron febuxostat abandonaron el estudio por ataques de gota o efectos adversos, mientras que se retiraron el 26,5% de los tratados con alopurinol.³³ El estudio APEX comparó tres dosis diferentes de febuxostat con alopurinol y placebo. Se incluyeron pacientes con afectación renal. Entre el 26 y el 36% de los pacientes que recibieron febuxostat abandonaron el estudio por ataques de gota o efectos adversos, mientras que se retiraron el 21% de los tratados con alopurinol.³⁴

En ambos estudios, las dosis de alopurinol utilizadas, aunque son las habituales (300 mg/día), son bajas teniendo en cuenta que se podrían utilizar dosis superiores. También destaca que un gran porcentaje de pacientes tratados con febuxostat no alcanzaron los niveles séricos de ácido úrico inferiores a 6 mg/dl.

Seguridad

Los efectos adversos más frecuentemente descritos para el febuxostat fueron diarrea, cefalea, dolor abdominal y alteraciones de las enzimas hepáticas.³² También hubo un aumento de las alteraciones cardiovasculares -en comparación con alopurinol- que están pendientes de evaluación en estudios futuros a largo plazo. Hoy por hoy, no se han descrito interacciones farmacológicas por febuxostat (aunque se ha relacionado con una actividad inhibitoria débil

Tabla 1: Ajuste de la dosis de alopurinol según la función renal²⁶

Depuración de creatinina (ml/min)	Dosis de mantenimiento del alopurinol
0	100 mg cada 3 días
10	100 mg cada 2 días
20	100 mg/día
40	150 mg/día
60	200 mg/día
80	250 mg/día

Tabla 2. Interacciones farmacológicas del alopurinol (adaptado)

Fármaco	Efecto	Mecanismo propuesto	Recomendación
Antiácidos	Disminuye el efecto del alopurinol	Disminución de la absorción del alopurinol	Administrar el hidróxido de aluminio al menos 3 horas antes
Anticoagulantes orales	Aumenta el efecto anticoagulante	Disminución del metabolismo	Ajustar las dosis de los anticoagulantes en función del INR
Azatioprina	Aumenta la toxicidad por azatioprina	Disminución del metabolismo	Evitar el uso concomitante. En caso de combinación, hay que disminuir las dosis de azatioprina
Ciclofosfamida y alquilantes	Aumenta la toxicidad por ciclofosfamida/alquilantes	Desconocido	Realizar controles hemáticos
Ciclosporina	Aumenta la toxicidad por ciclosporina	Disminución del metabolismo	Ajustar las dosis de ciclosporina en función de los niveles plasmáticos
Didanosina	Aumenta la toxicidad por didanosina	Desconocido	Evitar el uso concomitante. En caso de combinación, hay que disminuir las dosis de azatioprina
Diuréticos tiazídicos y de asa	Aumenta la toxicidad por alopurinol y el riesgo de presentar exantema	Disminución de la excreción renal en pacientes con insuficiencia renal	Evitar el uso concomitante
IECA	Tiene más riesgos de hipersensibilidad y síndrome de Stevens-Johnson	Desconocido	Evitar el uso concomitante, sobretodo en pacientes con insuficiencia renal
Mercaptopurina	Aumenta la toxicidad por mercaptopurina	Disminución del metabolismo de primer paso hepático	Disminuir la dosis de mercaptopurina
Penicilinas	Aumenta la incidencia de exantema	Desconocido	Evitar el uso concomitante
Pirazinamida	Impide el efecto hipouricemiante del alopurinol	Acumulación del ácido pirazinoico	Evitar el uso concomitante
Teofilinas	Aumenta el efecto de las teofilinas	Disminución del metabolismo	Ajustar las dosis de teofilina en función de los niveles plasmáticos
Vidarabina	Aumenta la toxicidad por vidarabina	Disminución del metabolismo	Evitar el uso concomitante

del CYP2D6 del citocromo P450). Se necesitan más estudios para definir mejor el perfil de seguridad del febuxostat a largo plazo, especialmente en los pacientes con alteración renal o hepática.

El febuxostat podría ser una alternativa en los pacientes que no responden o no toleran el alopurinol ni los uricosúricos y/o con insuficiencia renal crónica grave.

Fármacos uricosúricos

El único fármaco uricosúrico disponible en España es la benzbromarona. En otros países también se dispone de probenecid y sulfinpirazona.

a) Benzbromarona

La benzbromarona es un potente uricosúrico que inhibe la resorción tubular de ácido úrico. Su metabolito activo, la 6-hidroxibenzbromarona, tiene una semivida

de más de 30 horas. Por su riesgo de hepatotoxicidad (aproximadamente de 1/17000 pacientes),³⁵ en el año 2004 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) restringió su uso en pacientes con hiperuricemia que no respondieran o no tolerasen el alopurinol y que presentaran episodios de gota grave o insuficiencia renal con depuración de creatinina superior a 20 ml/min, o en pacientes trasplantados renales.³⁶ Actualmente, la benzbromarona está catalogada como especialidad de "diagnóstico hospitalario" (y por tanto la primera prescripción debe hacerla un médico especialista en reumatología o nefrología, con el informe clínico correspondiente). Hay que hacer controles periódicos de la función hepática.

Fármaco uricolíticos

a) Rasburicasa

Es urato-oxidasa obtenida por recombinación genética.

Tabla 3. Ensayos clínicos (EC) que evalúan la eficacia del febuxostat en pacientes adultos con gota e hiperuricemia (≥ 8 mg/dl)

Autor	Tipo de EC	Duración del EC	Número de pacientes	Grupos de tratamiento (dosis diaria)	Eficacia (% de pacientes con niveles plasmáticos de ácido úrico <6 mg/ml)
Becker et al. 2005 ³⁰	Fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	4 semanas	153	Febuxostat 40, 80, 120 mg Placebo	En el día 28: F40: 56%, F80: 76%, F120: 94% PL: 0% <i>p < 0,001 por la comparación de cada grupo F con el grupo PL</i>
Becker et al. 2005 ³³ FACT	Fase III, aleatorizado, doble ciego	52 semanas	760	Febuxostat 80, 120 mg Alopurinol 300 mg	A los 3 meses: F80: 53%, F120: 62% A: 21% <i>p < 0,001 por la comparación de cada grupo F con el grupo A</i>
Schumacher et al. 2008 ³⁴ APEX	Fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	28 semanas	1.072	Febuxostat 80, 120, 240 mg Alopurinol 300, 100 mg (según función renal) Placebo	A los 3 meses: F80: 48%, F120: 65%, F240: 69% A: 22% PL: 0% <i>p ≤ 0,05 por la comparación de los grupos F con los grupos A y PL</i>

F: febuxostat; A: alopurinol; PL: placebo

La urato-oxidasa es una proteína, presente en algunas especies (pero no en el hombre), que cataliza la oxidación del ácido úrico a alantoína, la cual es más hidrosoluble y fácilmente eliminable por la orina. La rasburicasa está autorizada (en España desde 2001) para el tratamiento y la profilaxis de la hiperuricemia inducida por quimioterápicos en pacientes pediátricos (en Europa y EEUU) y en adultos (sólo en Europa). Se administra en perfusión intravenosa durante 30 minutos, y las dosis recomendadas, tanto en adultos como en niños, son de 0,2 mg/kg al día durante 5-7 días. Un estudio reciente, prospectivo y abierto, sugiere que dosis de 7,5 mg/día tendrían efectos similares a 0,15 mg/kg/día.³⁷ Aunque no se conocen con precisión las vías metabólicas de la rasburicasa, se espera que se degrade por hidrólisis péptica como otras proteínas. La semivida de eliminación es de 21 horas, la depuración renal es mínima, y se cree que las propiedades farmacocinéticas no varían en los pacientes que tienen alterada la función renal.³⁸ La rasburicasa inicia la disminución de ácido úrico plasmático en las primeras 4 horas, mientras que el alopurinol tarda entre 1 y 3 días.

Eficacia terapéutica

Los datos de eficacia de la rasburicasa se basan en tres ensayos clínicos (tabla 4). Uno pivotal, que incluyó 52 pacientes pediátricos con alto riesgo de lisis tumoral, demostró una mayor reducción de las concentraciones de ácido úrico en las primeras 96 horas en el grupo tratado con rasburicasa en comparación con el tratado con alopurinol.³⁹ Y en dos estudios no comparativos que incluyeron pacientes adultos y pediátricos, afectados de enfermedad hemática grave, recibieron rasburicasa y respondieron al tratamiento.^{40,41}

Seguridad

Según los datos procedentes de los ensayos clínicos, los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas y vómitos, fiebre, erupciones cutáneas y cefalea. La mayoría eran leves y desaparecieron entre el primer y el segundo día de la administración. También se han descrito alteraciones hemáticas y alérgicas graves y reacciones inmunógenas (formación de anticuerpos anti-rasburicasa). Para reducir la antigenicidad y aumentar la semivida de eliminación, se ha desarrollado la urato-oxidasa polietilenglicolada que está en investigación. La rasburicasa está contraindicada en pacientes con déficit de 6-P-glucosa-deshidrogenasa, en el embarazo y la lactancia. No se han descrito interacciones con otros fármacos ni se prevén, por las características de la molécula.

Conclusiones

- No se recomienda tratar a los pacientes con hiperuricemia asintomática, dado que no hay datos suficientes que demuestren que la reducción de los episodios cardiovasculares y del desarrollo de la enfermedad renal terminal superen los riesgos del tratamiento.

- El alopurinol es el fármaco de elección en los pacientes con hiperuricemia crónica sintomática, y los uricosúricos son los fármacos de segunda línea. El alopurinol presenta interacciones farmacológicas y aunque se ha relacionado con reacciones de hipersensibilidad, éstas son raras y a menudo las presentan pacientes sobredosificados (con insuficiencia renal) o excesivamente tratados (con hiperuricemia asintomática). Las dosis iniciales de alopurinol son bajas y se tienen que ir aumentando progresivamente.
- El febuxostat, aunque logró reducir los niveles plasmáticos de ácido úrico en más pacientes que el alopurinol (con las dosis habituales), provoca más a menudo episodios de gota al inicio del tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes del febuxostat son cefalea y alteraciones gastrointestinales. Son necesarios estudios que definan mejor el perfil de seguridad a largo plazo. El febuxostat podría ser una alternativa en los pacientes que no responden al alopurinol ni a los uricosúricos o que no los toleran, y en los pacientes con insuficiencia renal crónica grave.
- La rasburicasa tiene una indicación muy concreta, el tratamiento y la profilaxis de la hiperuricemia inducida por quimioterápicos. Se administra en perfusión intravenosa durante 5-7 días. Tiene un inicio de acción muy rápido, en las primeras 4 horas. Los datos de eficacia de un estudio comparativo con el alopurinol fueron favorables para la rasburicasa. Su perfil de seguridad no es bien conocido y destacan las reacciones alérgicas e inmunógenas.

Bibliografía

1. Rott KT, Agudelo CA. Gout. JAMA 2003;289:2857-60.
2. Gutiérrez-Macias A, Lizarralde-Palacios E, Martínez-Odrizola 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. Cullerton 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

Tabla 4. Ensayos clínicos (EC) que evalúan la eficacia de rasburicasa en pacientes con neoplasia hemática, administrada antes o el mismo día de la quimioterapia de inducción

Autor	Tipo de EC	Duración del EC	Número de pacientes	Grupos de tratamiento	Eficacia
Goldman et al. 2001 ³¹	Multicéntrico, aleatorizado, abierto	5-7 días	52 pacientes <18 años	Rasburicasa IV (0,2 mg/kg/día) Alopurinol VO (mediana de 300 mg/día)	A las 96h: Media de la área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico (mg/l): p < 0,0001 R: 128 A: 329
Coiffier et al. 2003 ⁴⁰	Multicéntrico, abierto	3-7 días	100 Adultos	Rasburicasa IV (0,2 mg/kg/día)	100% de pacientes sin hiperuricemia al final de la QT
Wang et al. 2006 ⁴¹	Multicéntrico, abierto	2-6 días	45 Niños y adultos	Rasburicasa IV (0,2 mg/kg/día)	Al tercer día: 100% de pacientes sin hiperuricemia al final de la QT

R: rasburicasa; A: alopurinol; IV: vía intravenosa; VO: vía oral; QT: quimioterapia

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 progression 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. Anónimo. Long-term control of gout. *British National Formulary* 54:547.
22. Anónimo. 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.* 2008;40:2187-94.
29. Ficha técnica de Adenuric®. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/adenueric/H-777-Pl-es.pdf> [accedido 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 twentyeight-day,

multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response 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, parallelgroup trial. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1540-8.
35. Lee MHH, Graham GG, Williams KM, Day RO. A benefit-risk assessment of benzobromarone in the treatment of gout. *Drug Saf* 2008;31:643-65.
36. Nota informativa AEMPS: restricción del uso de benzobromarona (urinorm®) y suspensión de comercialización de benziodarona (dilaforane®) y de las asociaciones benzobromarona-allopurinol (Acifugan®, Facilit®) Disponible en la URL: <http://www.agedmed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/urinorm.htm> [accedido 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. Offield 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.

Coste de los fármacos utilizados en la hiperuricemia para un tratamiento de 30 días



Para el cálculo de los costes se ha considerado el PVP (IVA incluido) de los fármacos utilizados en las dosis mínimas y máximas habituales y para una duración de tratamiento de 30 días

Coste de la rasburicasa para un tratamiento de 5-7 días



La rasburicase es medicamento de uso hospitalario. Para el cálculo de los costes se ha considerado el PVL (IVA incluido) para un ciclo de 5-7 días en un paciente de 70 Kg

Fecha de redacción: **Enero 2009**

En el próximo número: **Tratamiento farmacológico del insomnio**

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

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

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begonia Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrdejós, M^a Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Joan Serra, Francesc Vila.

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica: Adela Peris 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.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>