

NUEVO ABORDAJE TERAPÉUTICO EN LA GOTA

Raul Noguera

Reumatólogo

Hospital General y Universitario de Elche



Ataque de gota

La víctima se acuesta y duerme estando bien. En torno a las dos de la madrugada le despierta un fuerte dolor en el dedo gordo del pie, y, más raramente, en el talón, el tobillo o el empeine. Parece el dolor de una luxación y, sin embargo, las partes afectadas sienten como si les echaran chorros de agua fría. Después llegan los escalofríos, y algo de fiebre. El dolor, en un principio moderado, se intensifica, y con su intensidad aumentan los escalofríos. Transcurrido un tiempo, alcanza su actividad máxima. Unas veces es como un estiramiento y desgarramiento violento de los ligamentos, otras veces es punzante, y otras una sensación de tensión y opresión. Entretanto, tan intensa y viva es la sensibilidad de la parte afectada, que ésta no puede soportar el peso de la ropa de la cama ni la vibración de una persona andando por la habitación. La noche transcurre en tortura, en vela, volteando la parte afectada y cambiando constantemente de postura.

Thomas Sydenham, 1683.

- **Introducción**
- **Diagnóstico**
- **Estrategias de tratamiento**
- **Adenuric[®] (Febuxostat)**

GOTA: CONCEPTO

- **HIPERURICEMIA:** Concentración de ácido úrico (urato) en plasma superior a la normal, por encima de la cuál se supera el punto de saturación del urato, pudiendo producirse la formación de cristales de urato monosódico (UMS)
- **GOTA:** Conjunto de manifestaciones inflamatorias, agudas y crónicas, derivadas del depósito de cristales de UMS en los tejidos, más frecuentemente articulares, pero también periarticulares y en el tejido celular subcutáneo, formando tofos.
- Los cristales de UMS se encuentran en las articulaciones tanto durante el episodio inflamatorio como durante el periodo asintomático¹

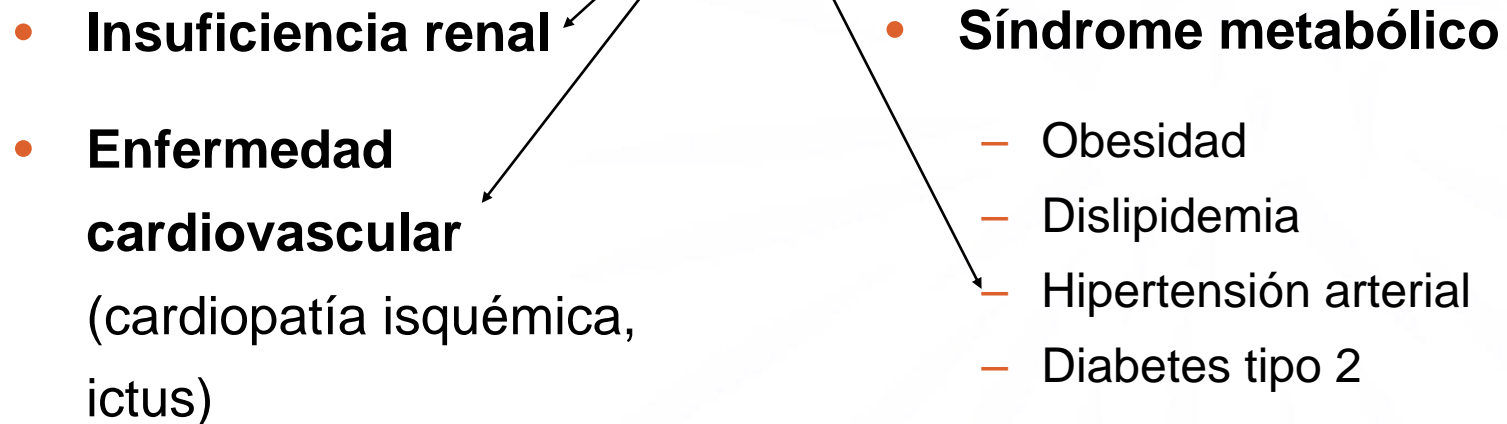


1.- Pascual E y cols.. Ann Intern Med. 1999;131:756-9.

Las comorbilidades son frecuentes en los pacientes con gota

- **Hiperuricemia**

factor de riesgo independiente



Rott KT, Agudelo CA. JAMA 2003; 289(21):2857-2860.

Factores de riesgo para la gota

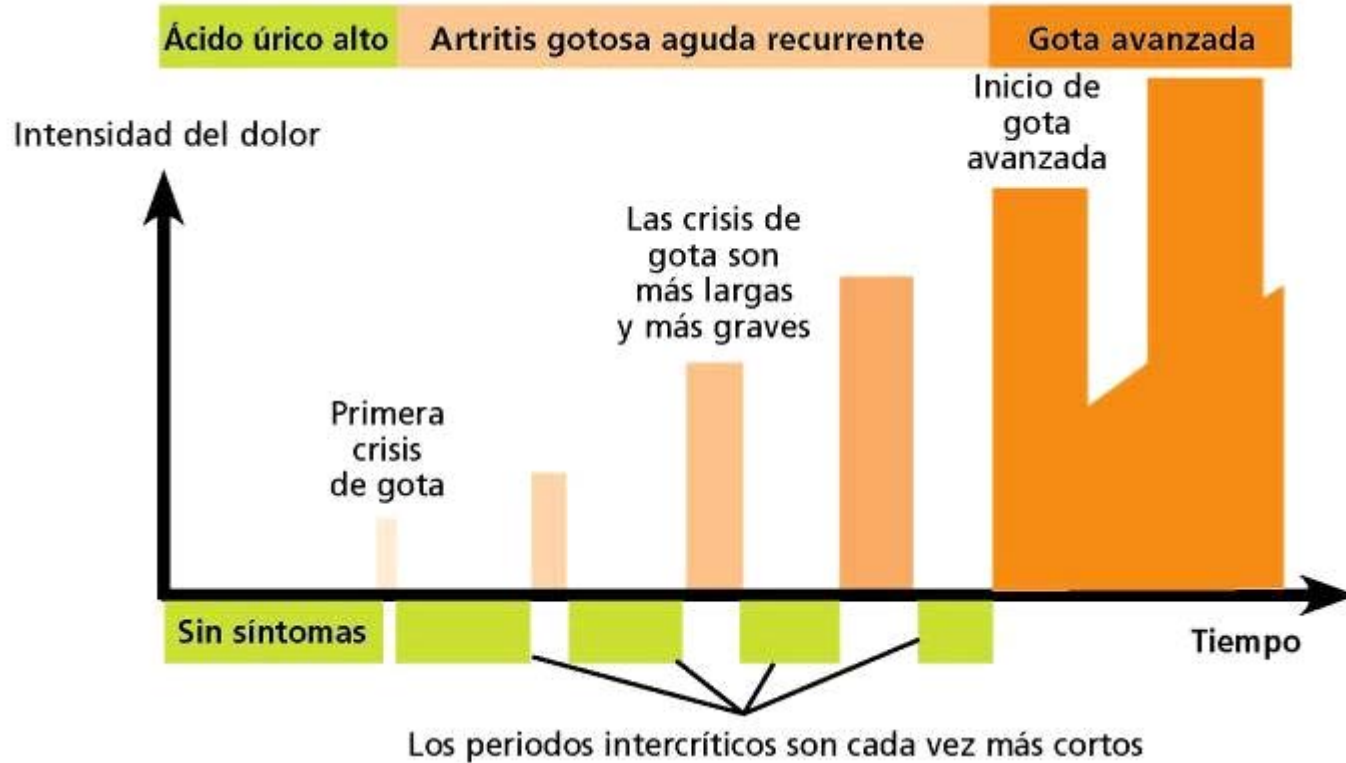
No modificables

- Edad
- Sexo masculino
- Raza
- Factores genéticos
- Enfermedad renal crónica

Modificables

- **Hiperuricemia**
- Dieta con alto contenido purínico
- Consumo de alcohol
- Obesidad
- Algunos fármacos
 - Diuréticos
 - Ácido acetilsalicílico a dosis bajas
 - Ciclosporina

Progresión de la gota



Adaptado a partir de "Gout. Risk Factors, Diagnosis and Treatment"
Disponble en : <http://knol.google.com/k/gout>

Diagnóstico de gota

- **La demostración de cristales de urato monosódico mediante análisis microscópico para determinar la presencia de cristales de birrefringencia negativa en la aspiración del líquido sinovial o tofos, permite un diagnóstico definitivo de la gota**
- **Los cristales de urato son intracelulares o extracelulares**
 - Agujas largas, normalmente de 10 a 20 μm
- **Los cristales examinados bajo un filtro polarizante serán:**
 - De color amarillo cuando estén alineados de forma paralela al eje del compensador rojo
 - De color azul cuando estén alineados de forma perpendicular a la dirección de la polarización

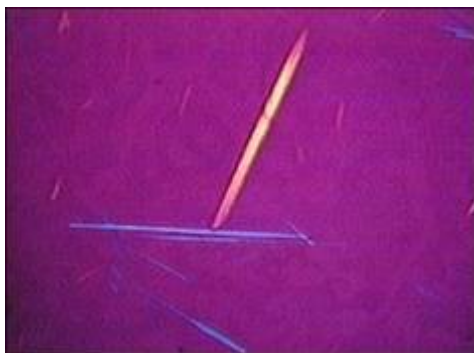


Imagen cedida por el Dr. Tim Jansen

Investigaciones en pacientes con gota

Examen clínico para buscar tofos	
Diagnóstico por imagen	
Medición de ác. úrico en suero	Puede disminuir durante una crisis aguda de gota
Recuento sanguíneo total	Para excluir alteraciones mieloproliferativas; las concentraciones elevadas de leucocitos pueden sugerir artritis séptica
Función renal	Asociación de la enfermedad renal crónica (ERC) con hiperuricemia Dosis inferior de alopurinol en insuficiencia renal
Excreción de urato en orina	¿Riesgo de litiasis renal? Los agentes uricosúricos están contraindicados en pacientes con excreción alta de urato
Lípidos y glucosa en ayunas	Asociación de la gota con el síndrome metabólico
Función tiroidea	Asociación con hipotiroidismo y posiblemente con hipertiroidismo

Adaptado a partir de Underwood. *Br Med J* 2006; 332:1315-1319.

Papel del ác. úrico en el diagnóstico de la gota

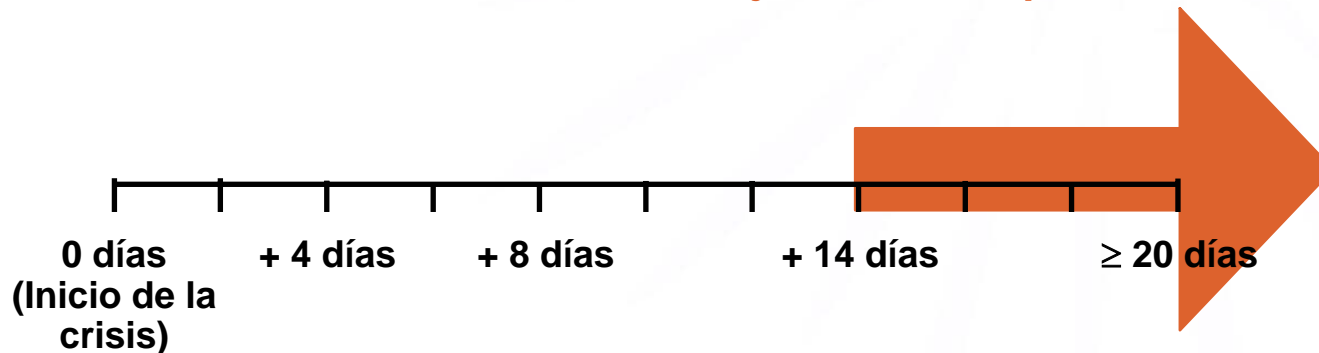
- **Medición de ác. úrico**

- La medición de ác. úrico por sí sola no es un diagnóstico
- Las concentraciones de ác. úrico durante las crisis de gota pueden ser casi normales en ~ 50% de las veces

• **El mejor momento para medir el ác. úrico:
2 semanas después de la crisis**

- Los valores altos de ác. úrico en suero durante los periodos intercríticos pueden ser factores predictivos de crisis de gota futuras

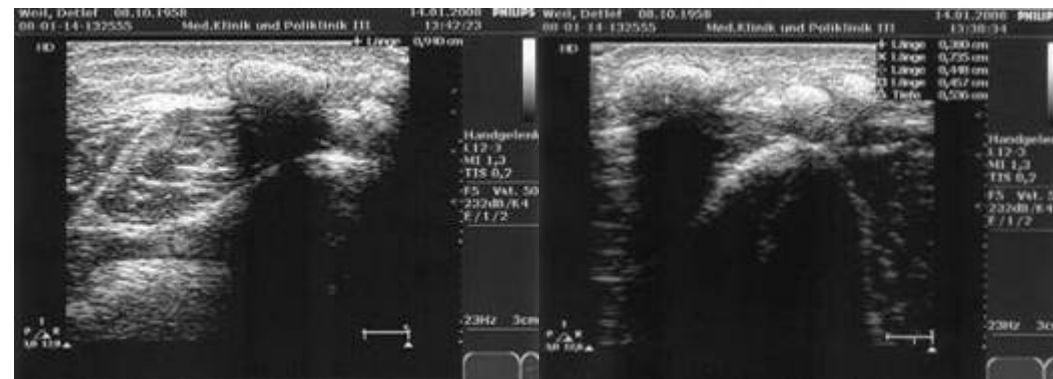
Mejor momento para medir el ác. úrico:



Urano W, y cols. J Rheumatol 2002; 29(9):1950-1953.

Diagnóstico por imagen en gota: depósito asintomático en los tejidos

- Los tofos en las articulaciones no se perciben fácilmente con el diagnóstico por imagen tradicional
- Durante los periodos intercríticos puede aparecer «un depósito asintomático en los tejidos»
- Las radiografías, RM y escáneres óseos pueden ofrecer indicios, pero no son métodos de diagnóstico
- Se está considerando la ecografía como una herramienta de diagnóstico no invasivo prometedora



Imágenes cedidas por la Dra. Anne-Kathrin Turicemiache

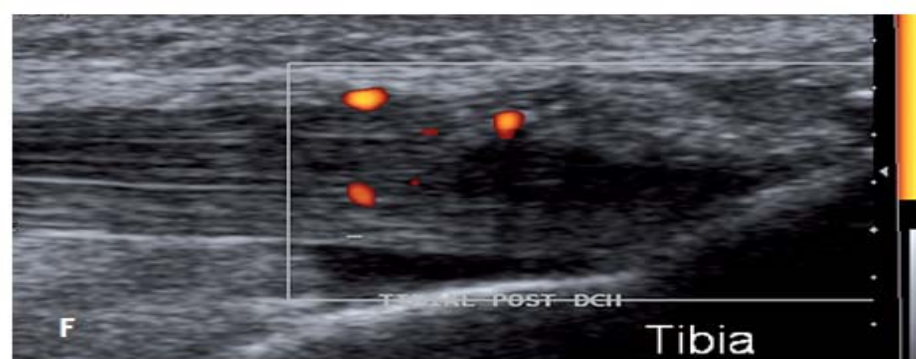
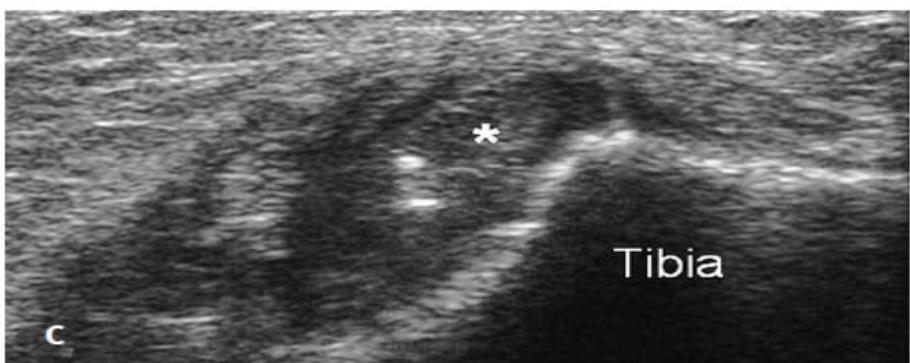
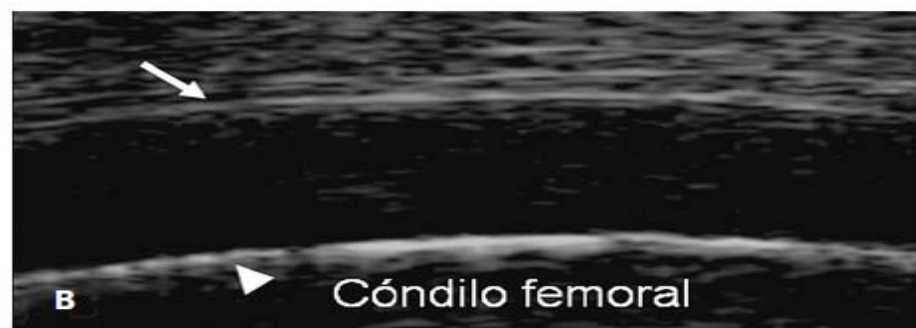
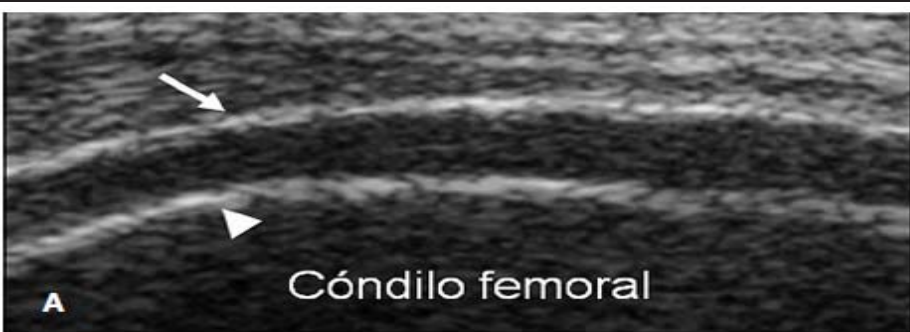


Figura 1. Imágenes ecográficas de gota. A: corte longitudinal del cartílago hialino del cóndilo femoral en el que se aprecia el signo del doble contorno o del refuerzo, producido por el depósito de ácido úrico en la superficie del cartílago articular (flecha). B: cartílago normal; la superficie articular del cartílago aparece como una fina imagen hiperecoica de menor grosor que el hueso subcondral (cabeza de flecha); compárese con la imagen A, en la que el grosor de hueso subcondral y la interfase de superficie muestran un grosor equivalente. C: corte transversal del tendón tibial posterior (*) en el que se aprecian dos imágenes redondeadas hiperreflectantes en el seno del tendón (signo de la perla). D y E: cortes longitudinal y transversal, respectivamente, del tendón rotuliano distal, en los que se aprecia un tofo (limitado por los marcadores de medida +), pérdida del patrón fibrilar por acumulación intratendinosa de ácido úrico. F: señal Doppler intratendinosa y en los alrededores del tofo.

Estrategias de tratamiento frecuentes



Objetivos del tratamiento

- **Crisis agudas:**
 - Alivio rápido del dolor y reducción de la inflamación
- **Tratamiento a largo plazo (la gota se cura si se disuelven todos los cristales y si se previene su formación):**
 - Prevención posterior de crisis agudas
 - Prevención de lesiones articulares
 - Eliminación de los tofos



Opciones de tratamiento durante las crisis agudas

	Consideraciones	Complicaciones por el uso crónico
No farmacológico	<ul style="list-style-type: none"> • Reposo y poner en alto • Bolsas de frío 	
AINE o COXIB	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad ulcerosa, hemorragia gastrointestinal, asma por AINE o insuficiencia renal / cardiaca • Interacciones con warfarina 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad gastrointestinal • Efectos renales
Colchicina	<ul style="list-style-type: none"> • Precaución con insuficiencia renal o hepatobiliar, infección activa y en sujetos mayores de 70 años de edad • Interacciones con otros fármacos • Puede causar diarrea, alteración gastrointestinal y necrosis tisular local • No debe administrarse colchicina por vía intravenosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Posibles efectos adversos graves
Corticosteroides	<ul style="list-style-type: none"> • Deterioro del control glucémico en sujetos diabéticos • Se pueden administrar otros antiinflamatorios o analgésicos o bien utilizar dosis de moderadas a altas 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión arterial • Hiperglucemia • Osteoporosis

**No tiene efectos en las uricemias subyacentes de la gota
No se recomienda ninguno de ellos para el uso continuado**

Objetivos del tratamiento a largo plazo para reducir los niveles de uricemia

- **Considerar la interrupción del tratamiento farmacológico que causa la hiperuricemia**
- **Cambios en el estilo de vida**
- **Tratamiento hipouricemiante (THU)**

¿Qué pacientes deberían recibir tratamiento hipouricemiante para reducir el riesgo de gota recurrente?

Después de una única crisis

La decisión debe adaptarse de acuerdo con

- **las características del paciente**
 - Comorbilidades
 - Complicaciones de la enfermedad
 - Función renal
 - Frecuencia de crisis
 - Edad
- **Equilibrio riesgo-beneficio**
 - Efecto beneficioso de la prevención de crisis posteriores
 - Riesgos asociados al tratamiento
- **Los deseos del paciente**

Después de una segunda crisis con un margen de un año

y/ o

Insuficiencia renal o urolitiasis

y/ o

Tofos o daño tisular

Iniciar un tratamiento hipouricemiante

Opciones *clásicas* de tratamiento hipouricemiante a largo plazo

Agentes	Consideraciones
Alopurinol	<ul style="list-style-type: none">• Se precisa precaución adicional en caso de disfunción renal• Interacciones múltiples con otros fármacos• El objetivo de uricemia no se alcanza siempre• Las erupciones cutáneas son frecuentes; las reacciones de hipersensibilidad graves son poco frecuentes (muy pocas veces son mortales; pueden estar en periodo latente)• Inhibición no selectiva de la actividad de la xantina oxidasa
Sulfinpirazona*	<ul style="list-style-type: none">• Evitar en caso de hipersensibilidad a los AINE; reducción de la función renal
Benzbromarona	<ul style="list-style-type: none">• Toxicidad hepática• Riesgo de litiasis renal
Probenecid*	<ul style="list-style-type: none">• Función renal• Interacciones múltiples con otros fármacos• El objetivo de uricemia no se alcanza siempre• Se requieren varias dosis al día

* *Sulfinpirazona y Probenecid no están comercializados en España*

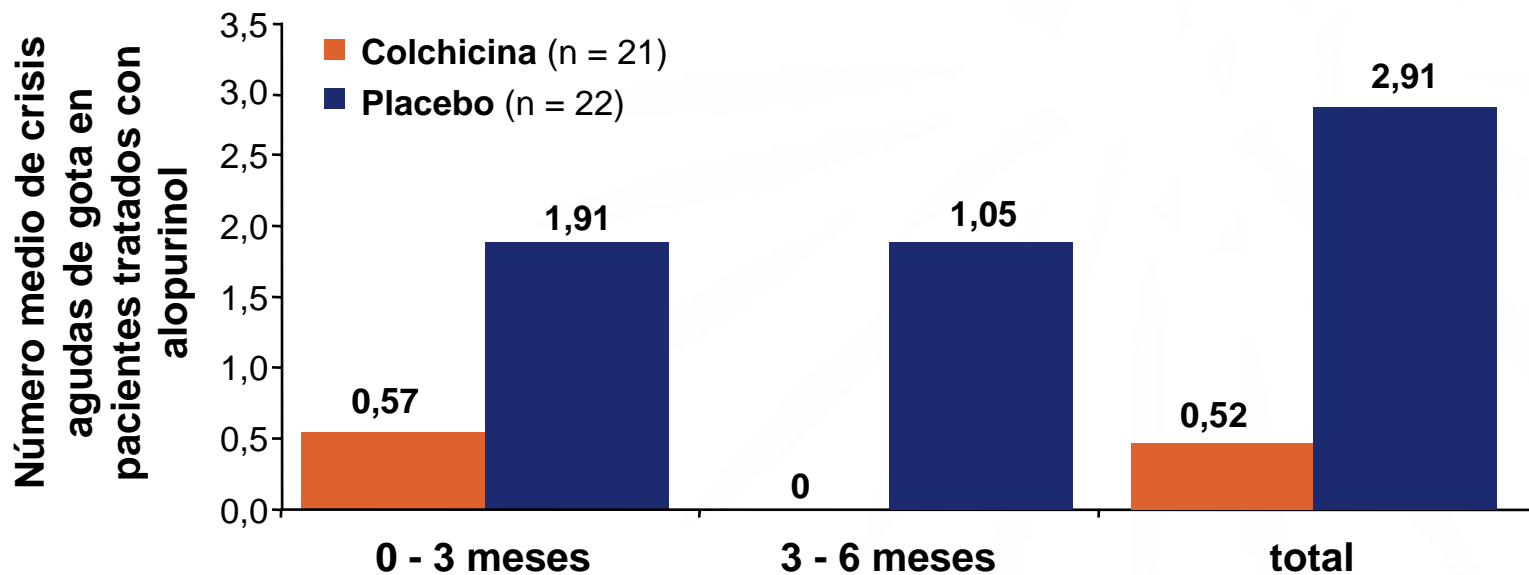
Inicio del tratamiento hipouricemiante

- **El tratamiento no debería iniciarse durante una crisis aguda**
 - Retrasar hasta 1 - 2 semanas después de que haya desaparecido la inflamación
- **El tratamiento hipouricemiante debería iniciarse a dosis bajas y después, se debería ir ajustando la dosis gradualmente**
- **Las crisis agudas son frecuentes después de iniciar el tratamiento hipouricemiante, debido a la movilización de los cristales**
- **Los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico para prevenir las crisis durante los primeros meses**
 - **Colchicina** a dosis bajas (0,5mg/día x 3días/semana)¹
 - **AINE** a dosis bajas o **coxib** (no hay ensayos sobre su uso a largo plazo)
 - El ajuste de la dosis de alopurinol de forma gradual puede reducir la probabilidad de crisis agudas

1. Zhang W, y cols. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1301-1311.

Tratamiento profiláctico con colchicina

- **Tratamiento profiláctico con colchicina durante el inicio del tratamiento hipouricemiante en caso de gota crónica:**
 - Reduce la frecuencia y la gravedad de las crisis agudas
 - Reduce la probabilidad de crisis recurrentes
 - Los indicios respaldan el uso de colchicina a dosis bajas de hasta 6 meses tras el inicio del tratamiento hipouricemiante



Borstad GC, y cols. *J Rheumatol* 2004; 31(12):2429-2432.

Propósito clínico para el objetivo terapéutico

- **Las guías de la EULAR (EUropean League Against Rheumatism) recomiendan mantener la uricemia por debajo de 6mg/dl¹**
 - «El objetivo terapéutico del tratamiento hipouricemiante es estimular la disolución de cristales y prevenir su formación. Esto se consigue manteniendo la uricemia por debajo del punto de saturación para el urato monosódico ($\leq 6\text{mg/dl}$)»
 - El ác. úrico en suero es un indicador de los niveles en las articulaciones
- **Las guías de la BSR (British Society of Rheumatology) recomiendan mantener la uricemia a 5mg/dl²**

1. Zhang W, y cols. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1312-1324.

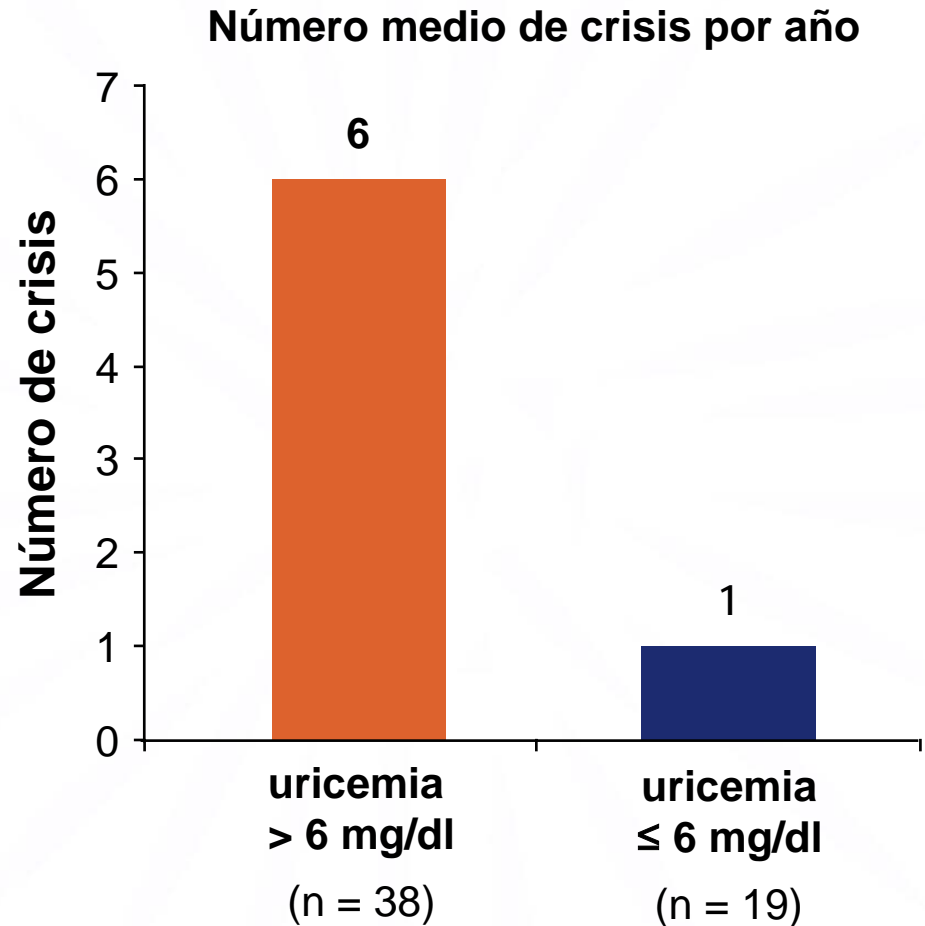
2. Jordan KM, y cols. *Rheumatology* 2007; 45:1372-1374.

Importancia del mantenimiento de los niveles de uricemia < 6 mg/dl (I)

Estudio para determinar si la disminución de uricemia < 6 mg/dl evita las crisis de gota

- **Dos (2) grupos de pacientes**

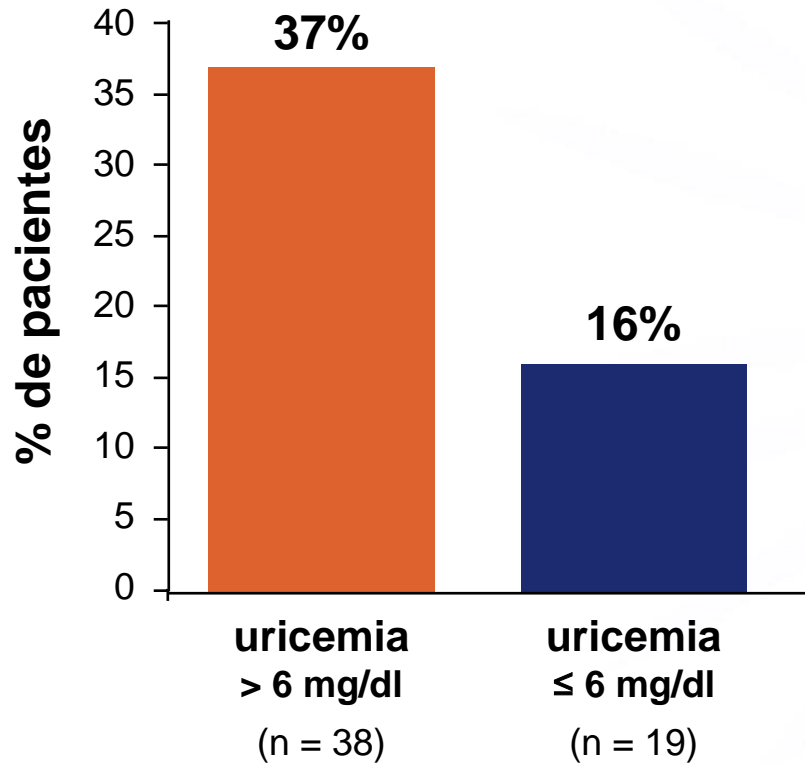
- uricemia > 6 mg/dl
 - Media de niveles: 8,58 mg/dl
- uricemia ≤ 6 mg/dl
 - Media de niveles: 5,29 mg/dl



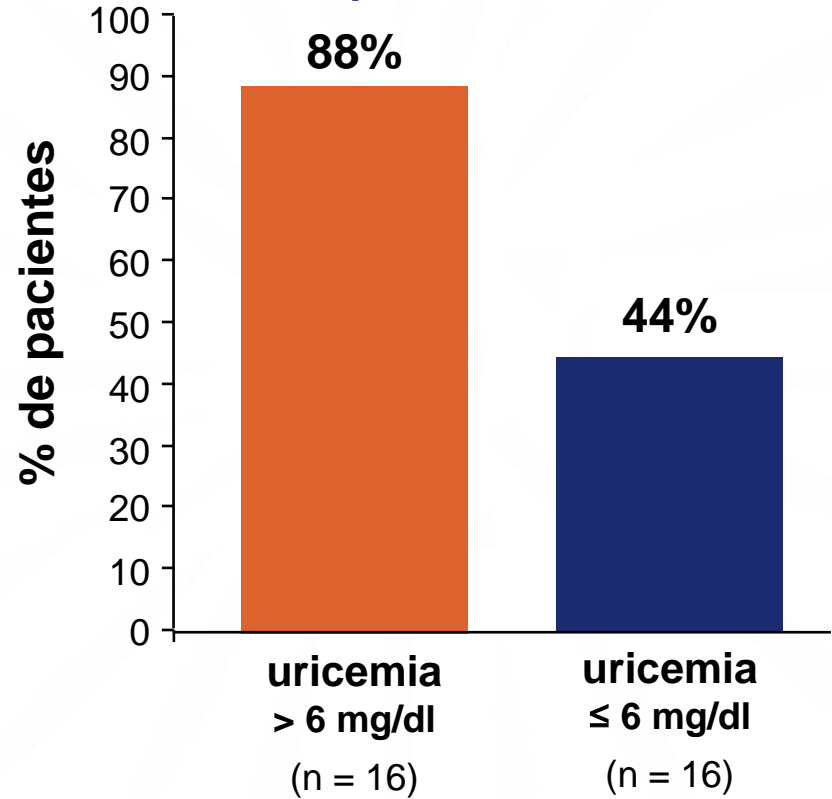
Li-Yu J, y cols. J Rheumatol 2001; 28(3):577-580.

Importancia del mantenimiento de los niveles de uricemia < 6 mg/dl (II)

Pacientes con tofos persistentes

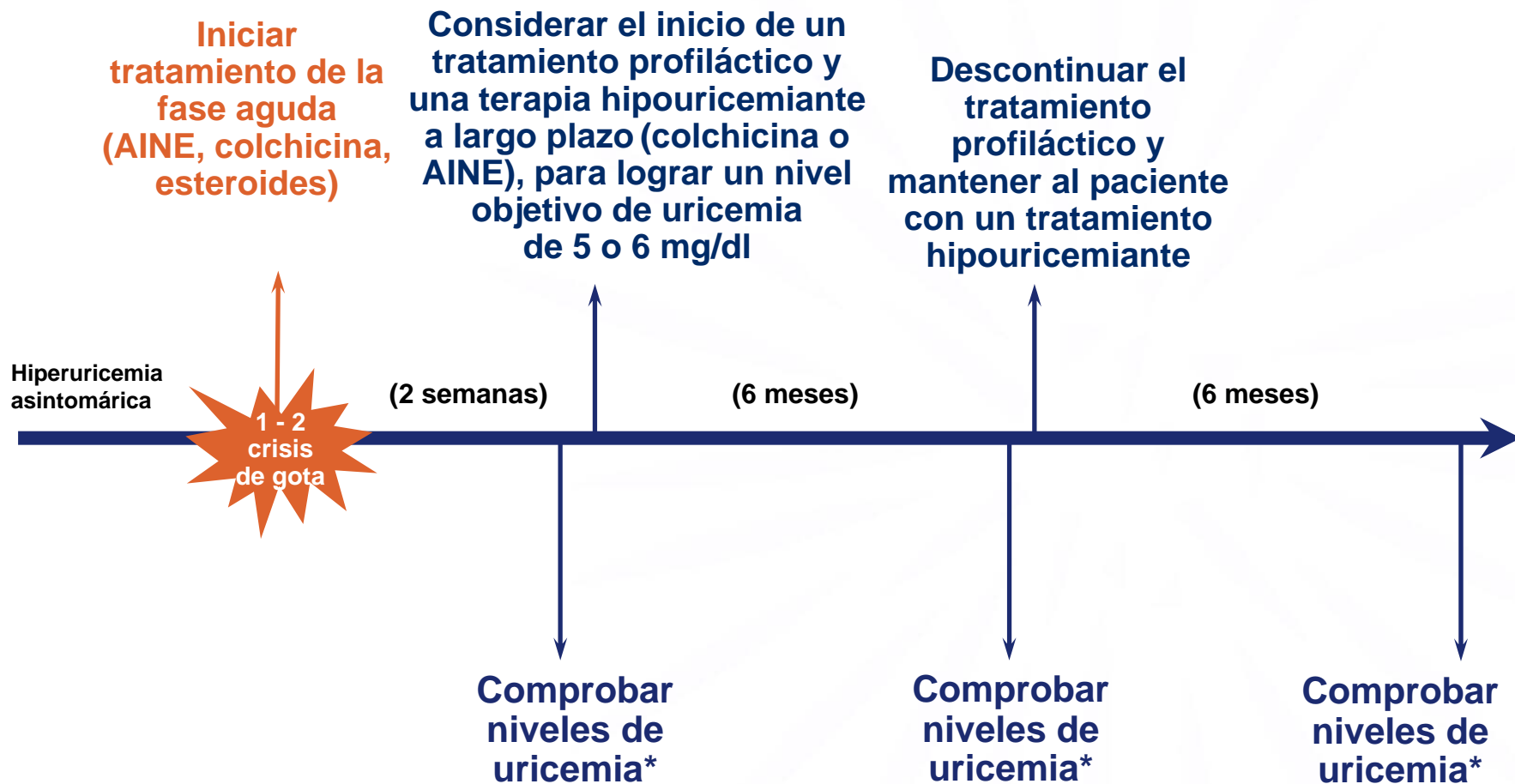


Cristales de urato monosódico presentes en la aspiración de líquido de la rodilla



Li-Yu J, et al. *J Rheumatol* 2001; 28(3):577-580.

Resumen: abordaje terapéutico de la gota



**Al igual que se miden regularmente los niveles de colesterol, se debería hacer lo mismo con los niveles de uricemia, para asegurar que la uricemia está por debajo de 5 o 6 mg/dl*

Borstad GC, y cols. J Rheumatol 2004; 31(12):2429-2432.

**ADENURIC[®] (febuxostat):
una nueva opción terapéutica
para la hiperuricemia en
el tratamiento de la gota**

Resumen de la presentación de febuxostat

- **Introducción: un tratamiento alternativo para la gota**
- **Mecanismo de acción**
- **Farmacocinética y farmacodinámica**
- **Estudios fase II y fase III**
- **Estudios de extensión abiertos**
- **Perfil del producto**

Febuxostat

- **Inhibidor selectivo no purínico de la xantina oxidasa (XO)**
- **Tratamiento crónico de una sola toma diaria para el manejo de la hiperuricemia en pacientes con gota**
- **Comprimidos de 80 mg y 120 mg**
- **Estudios clínicos**
 - 31 estudios clínicos: 25 estudios fase I, 1 estudio fase II, 3 estudios fase III y 2 estudios de extensión abiertos
 - Más de 4.000 sujetos recibieron, al menos, una dosis de febuxostat (10 - 300 mg/día)

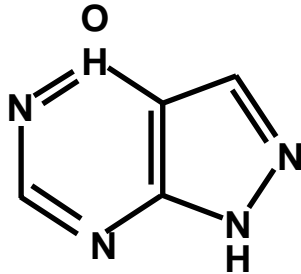
New Drug Application N. 21-856. Febuxostat. Noviembre de 2008. Disponible en: www.fda.gov.

Ficha técnica europea de Adenuric®.

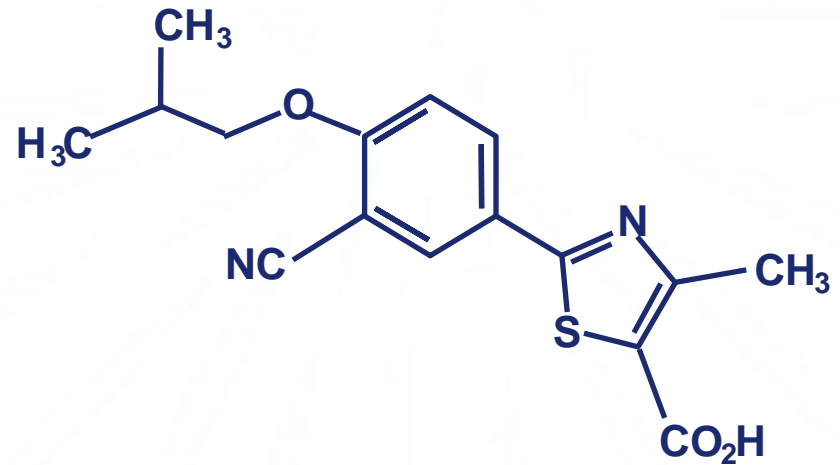
Mecanismo de acción

Estructura molecular

- Febuxostat alcanza su efecto terapéutico, que consiste en disminuir los niveles de ácido úrico en suero, mediante la inhibición selectiva de la xantina oxidasa (formas oxidada y reducida)
- Molécula no purínica: metabolitos distintos de oxipurinol



Alopurinol



Febuxostat

Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas

Absorción

- **La absorción de febuxostat es rápida y elevada (al menos del 84%) después de una o varias dosis orales de 80 mg y 120 mg una vez al día¹**
- **El estado estable más bajo de los niveles de uricemia se consiguió generalmente dentro de la primera semana de tratamiento¹**
 - permite el análisis de la uricemia durante 2 semanas después del inicio del tratamiento
- **Puede administrarse sin alimentos^{1,2}**
- **Puede administrarse con antiácidos^{1,2}**

1. Ficha técnica de Adenuric®

2. Khosravan R, y cols. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65:355-63.

Distribución, metabolismo y excreción

- **Distribución**

- Unión a proteínas plasmáticas de ~ 99,2% (principalmente a la albúmina)

- **Metabolismo**

- Metabolizado en su mayoría en el hígado a través del sistema de enzimas UGT y oxidado a través del sistema del citocromo P450 (CYP)
 - No hay inhibición del sistema P450

- **Excreción**

- Principalmente se elimina por las vías hepática y renal

Ficha técnica europea de Adenuric®, Ficha técnica de EE.UU. de Uloric®.

Datos de farmacocinética en poblaciones especiales e interacciones con otros fármacos

- **No es necesario el ajuste de la dosis en:**

- pacientes **ancianos**
- sujetos con **insuficiencia hepática leve** (dosis recomendada: 80 mg)
- sujetos con **insuficiencia renal leve o moderada** (aclaramiento de creatinina 30-80 mL/minuto).

La eficacia y seguridad de febuxostat no han sido evaluadas en profundidad en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/minuto)

- **No se requiere ajuste de la dosis en pacientes que toman:**

- colchicina
- indometacina
- naproxeno
- hidroclorotiazida
- desipramina u otros sustratos del CYP2D6
- warfarina

***Estudios fase II y fase III
Eficacia***

Resumen de los ensayos clínicos

Estudios fase II

Estudio 004 ⁽¹⁾
153 pacientes; 1 mes
(Becker 2005a)



FOCUS ⁽⁵⁾
Estudio de extensión abierto
116 pacientes; 5 años
(Schumacher 2009)

Estudios fase III

APEX ⁽²⁾
1.072 pacientes; 6 meses
(Schumacher 2008)

FACT ⁽³⁾
760 pacientes; 1 año
(Becker 2005b)

CONFIRMS ⁽⁴⁾
2.269 pacientes; 6 meses
(Becker 2010)



EXCEL ⁽⁶⁾
Estudio de extensión abierto
1.086 pacientes; 3 años
(Becker 2009)

1. Becker MA. *Arthritis Rheum* 2005a; 52(3):916-23.
2. Schumacher HR. *Arthritis Rheum* 2008;59(11):1540-8.
3. Becker MA. *N Engl J Med* 2005b;353:2450-61..
4. Becker MA. *Arthritis Research & Therapy* 2010;12:R63.
5. Schumacher HR. *Rheumatol* 2009;48:188-94.
6. Becker MA. *J Rheumatol* 2009;36:1273-82.

Criterios de inclusión en estudios fase III

- **Deben tener 1 o más criterios ARA para la gota**
 - Presencia de cristales de urato característicos en el líquido sinovial de las articulaciones
 - El tofo demuestra la existencia de cristales de urato
 - Presencia de, al menos, 6 de los criterios ARA
- **Función renal para la inclusión definida como**
 - APEX (6 meses)
 - Nivel de creatinina en suero $\leq 2,0$ mg/dl
 - FACT (1 año)
 - Nivel de creatinina en suero $\leq 1,5$ mg/dl
 - Aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min
 - CONFIRMS (6 meses)
 - Aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min
- **Edad de entre 18 a 85 años**

**American Rheumatology Association Criteria (criterios de valoración de la Sociedad Americana de Reumatología), publicados en Wallace SL, y cols. Arthritis Rheum 1977; 20:895-900.*

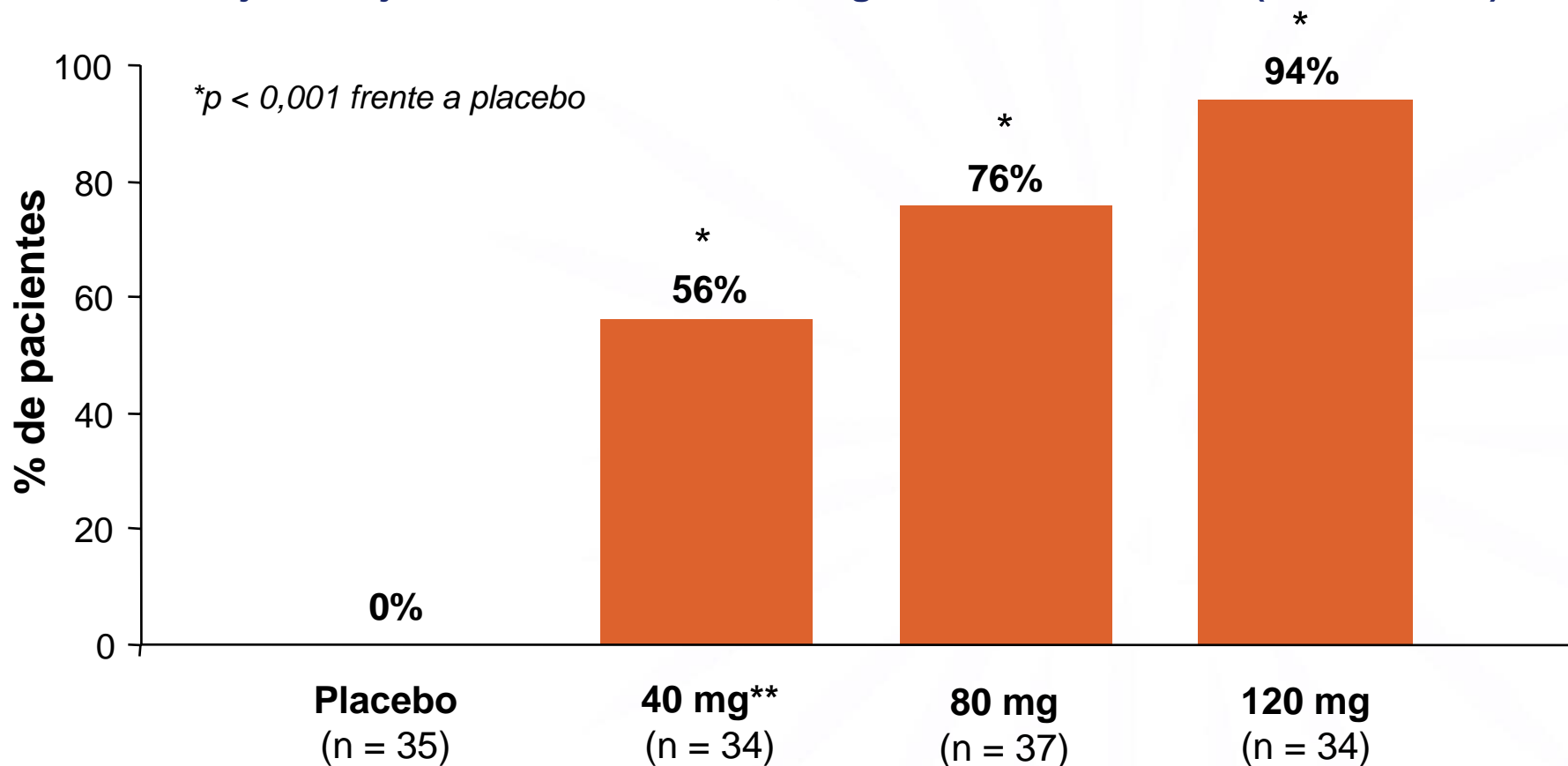
Criterios de exclusión en estudios fase III

- **Promedio de uricemia $< 8,0$ mg/dl y sin ser tratados con tratamiento hipouricemiante**
- **Antecedentes de**
 - Xantinuria
 - Intolerancia al alopurinol
 - Litiasis renal (estudio APEX)
 - Cáncer
- **Hiperuricemia secundaria**
- **Hepatopatía activa o insuficiencia hepática**
 - ALT y AST $> 1,5$ veces LSN
- **En tratamiento con diuréticos tiazídicos**
- **Enfermedades graves**

Estudio fase II de dosis-respuesta

TMX-00-004

Porcentaje de sujetos con uricemia < 6,0 mg/dl en la última visita (a los 28 días)



Población ITT

**Febuxostat 40 mg no está comercializado en Europa.

Becker MA, y cols. Arthritis Rheum 2005; 52(3):916-923.

Determinaciones de la eficacia de febuxostat en estudios fase III

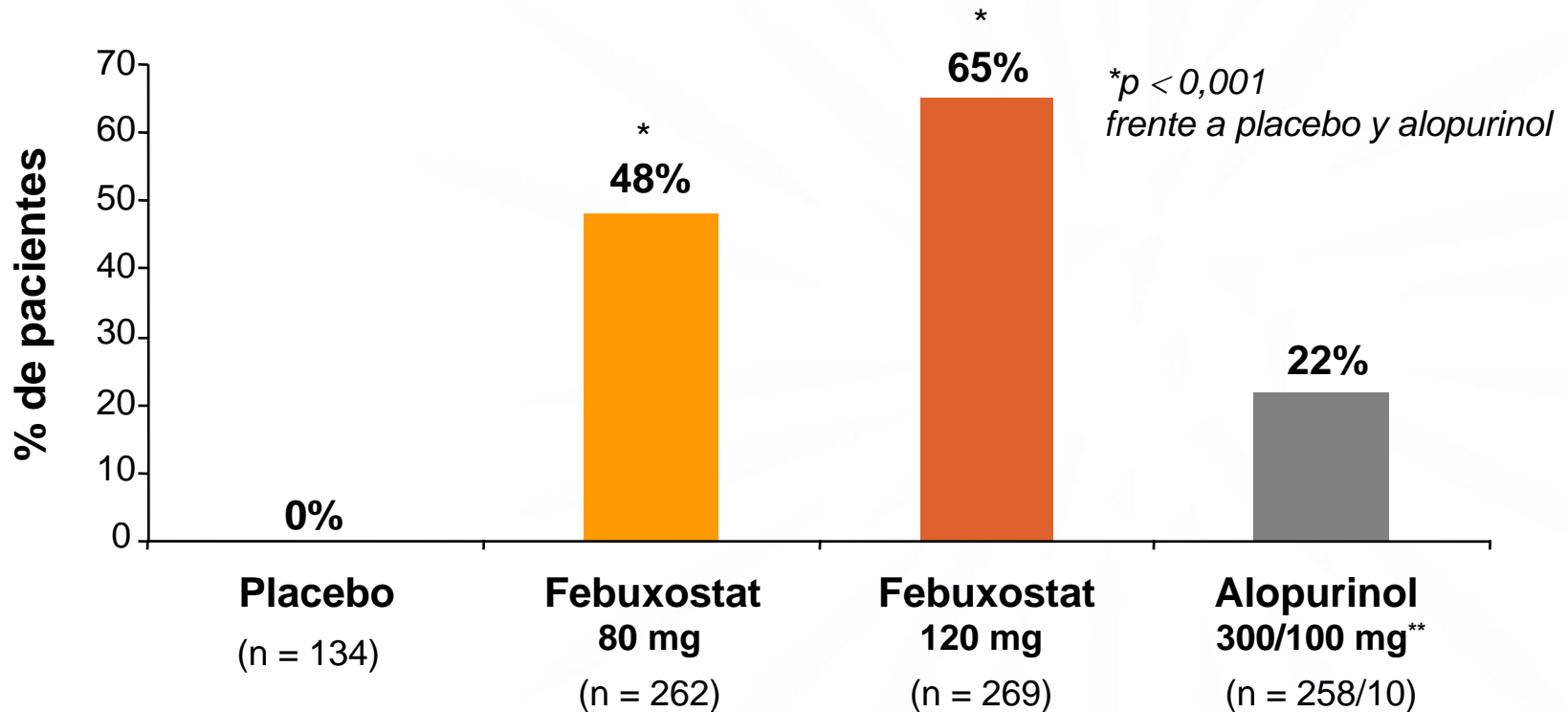
- **VARIABLES PRINCIPALES**
 - % de pacientes con uricemia < 6 mg/dl en **las últimas 3 visitas mensuales** (FACT y APEX)
 - % de pacientes con uricemia < 6 mg/dl en **la última visita** (CONFIRMS)
- **VARIABLES SECUNDARIAS DIFERENTES, PERO INCLUIDAS:**
 - % de pacientes con uricemia < 6 mg/dl en visitas intermedias y finales
 - Reducción en crisis agudas de gota recurrente
 - Reducción en el tamaño del tofo
 - Eficacia en pacientes con insuficiencia renal

*Schumacher HR, y cols. Arthritis Rheum 2008; 59:1540-1548.
Becker MA, y cols. N Engl J Med 2005; 353:2450-2461.
Becker MA. Arthritis Research & Therapy 2010;12:R63*

Febuxostat reduce de forma significativa los niveles de uricemia en comparación con alopurinol (I)

Estudio APEX (6 meses):

porcentaje de sujetos en las 3 últimas mediciones de uricemia < 6,0 mg/dl



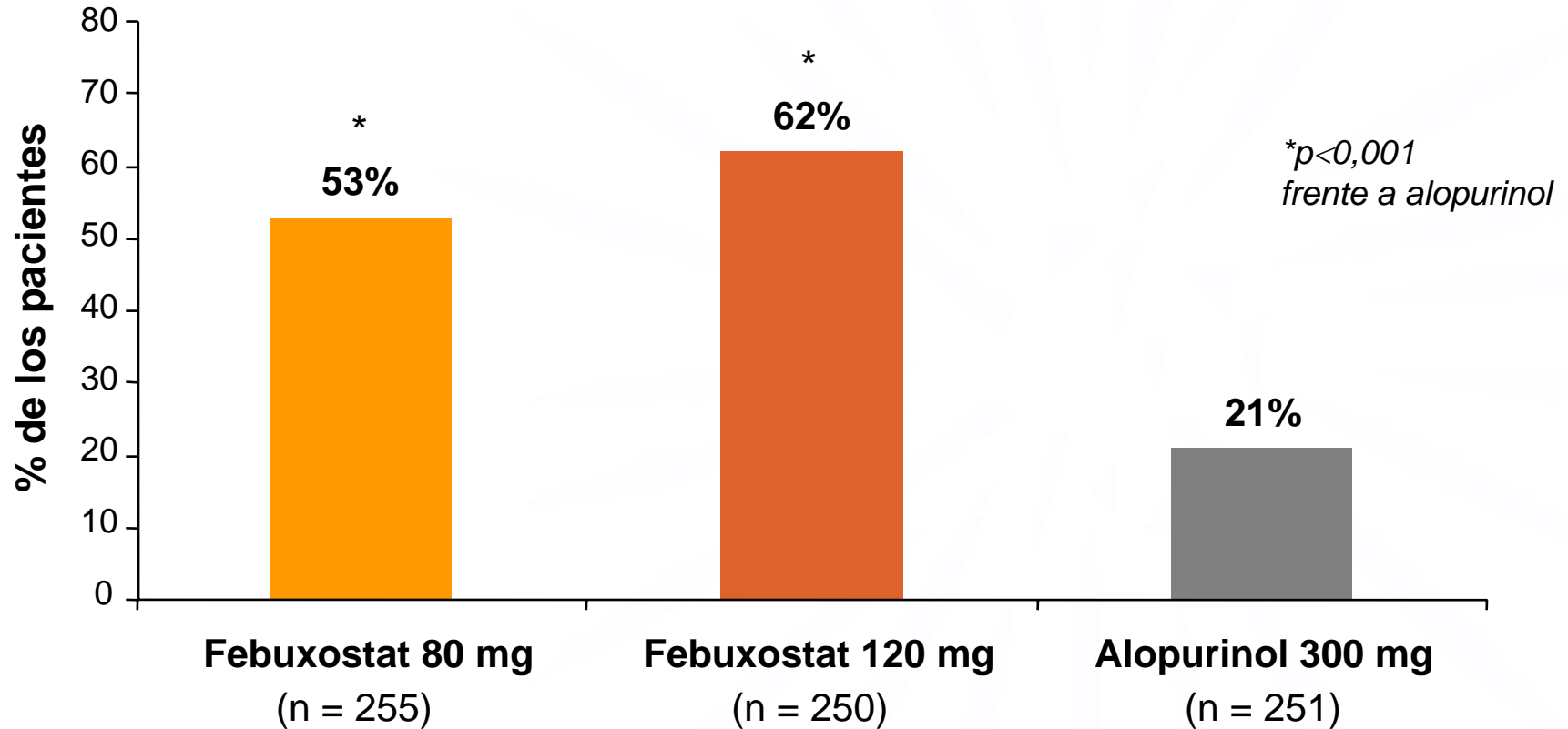
**En el grupo combinado de alopurinol 300/100, eficacia de alopurinol 100 mg: 0%; eficacia de alopurinol 300 mg: 23%. Población ITT: sujetos con niveles de urato en suero $\geq 8,0$ mg/dl en el día -2.

Adaptado a partir de Schumacher HR, y cols. *Arthritis Rheum* 2008; 59:1540-1548.

Febuxostat reduce de forma significativa los niveles de uricemia en comparación con alopurinol (II)

Estudio FACT (1 año):

porcentaje de sujetos en las 3 últimas mediciones de uricemia < 6,0 mg/dl

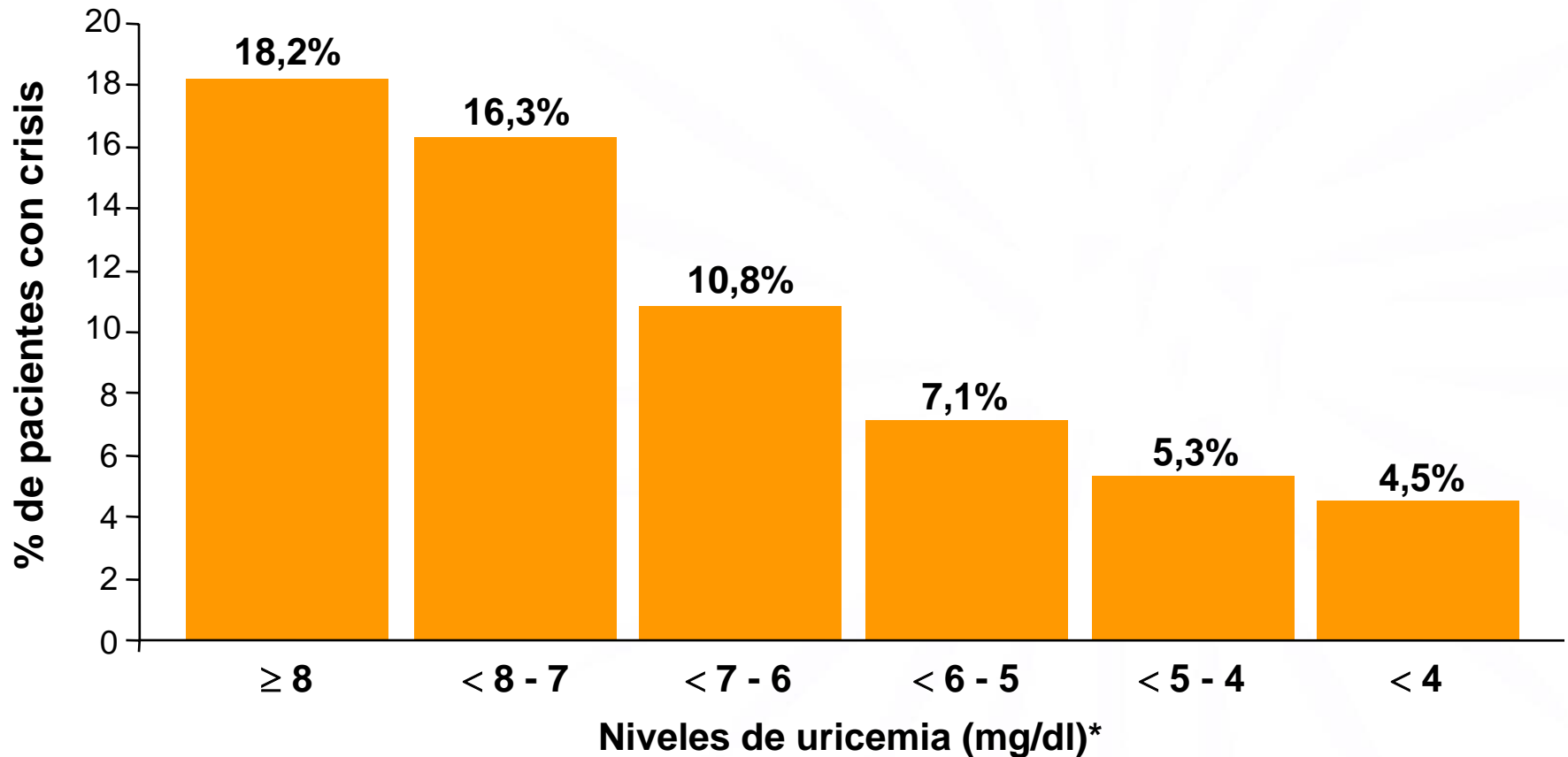


Población ITT: sujetos con niveles de urato en suero $\geq 8,0$ mg/dl en el día -2.

Becker MA, y cols. *N Engl J Med* 2005; 353:2450-2461.

Los pacientes con niveles más bajos de uricemia tienen menos probabilidades de desarrollar crisis de gota

Estudio FACT (1 año): todos los pacientes



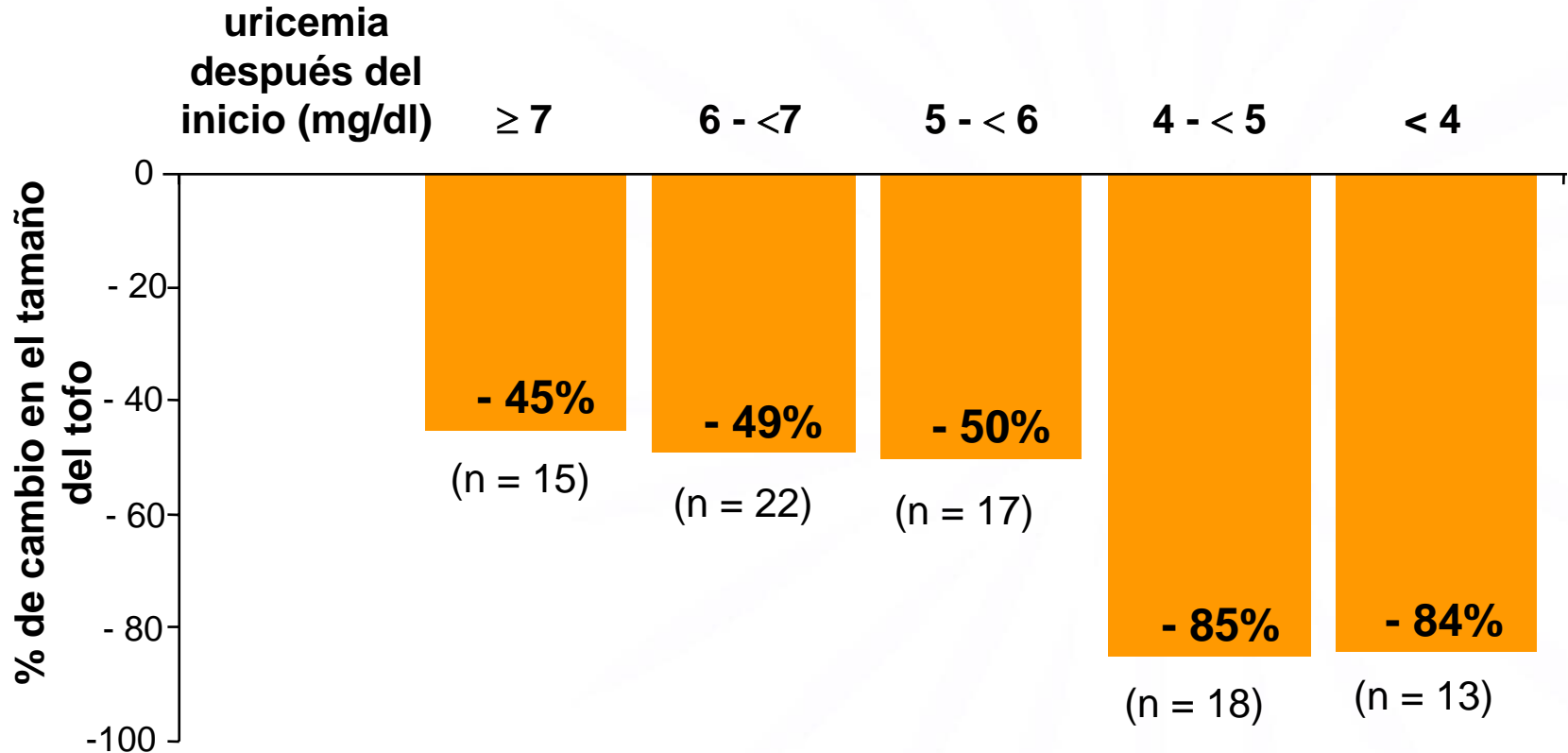
*Media de niveles de urato en suero después del inicio del estudio en las semanas 48 - 52.

Edward NL. Rheumatol 2009; 48:ii15-ii19.

Mayor reducción en el tamaño del tofo con niveles inferiores de uricemia

Estudio FACT (1 año):

% de cambio en relación al valor basal en el tamaño del tofo primario en la semana 52

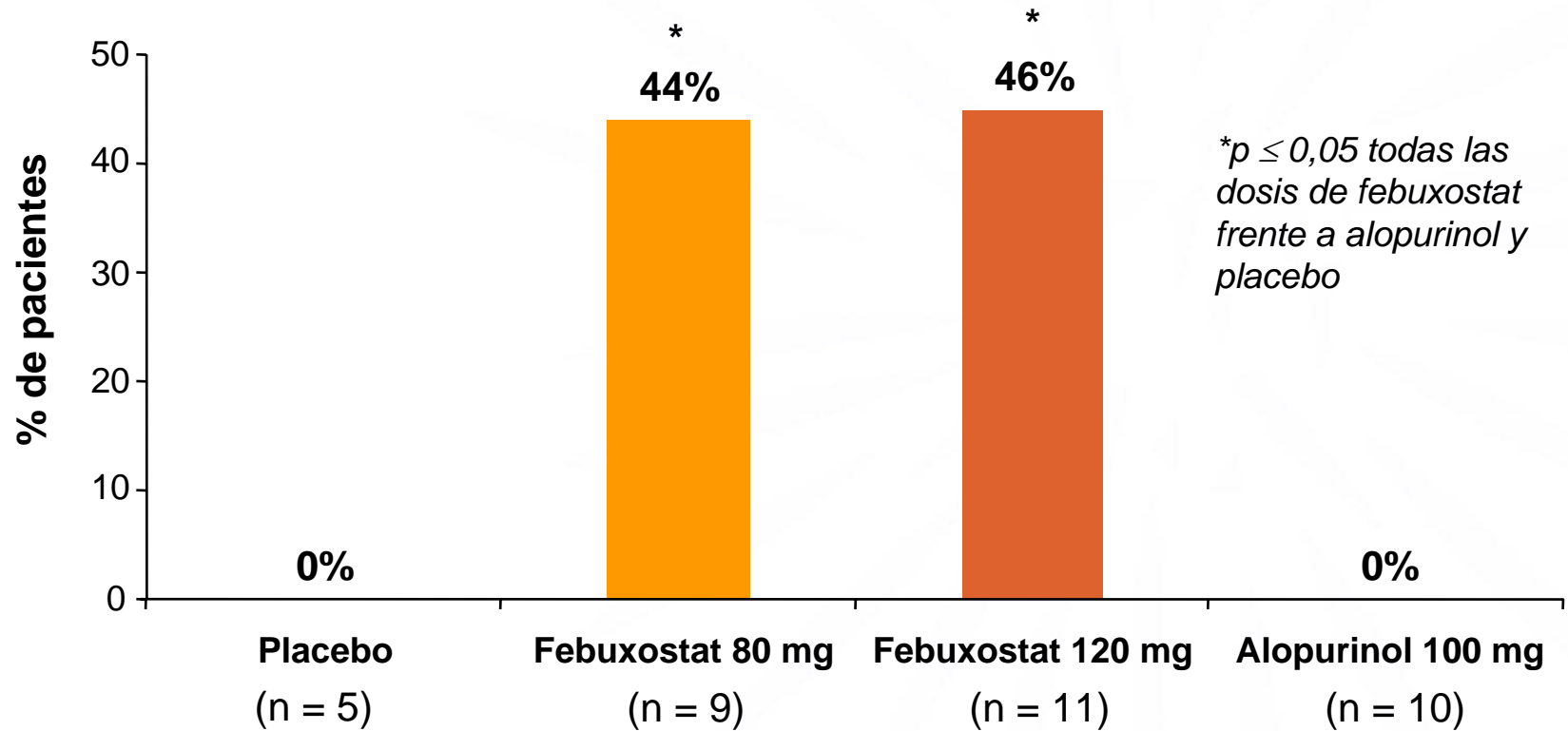


Datos para TODOS los pacientes, extraídos de Becker MA, y cols. N Engl J Med 2005; 353:2450-2461.

Febuxostat es eficaz en pacientes con insuficiencia renal

Estudio APEX (6 meses):

Porcentaje de sujetos con insuficiencia renal ($> 1,5 - \leq 2$ creatinina en suero [> 133]) con las últimas tres mediciones de uricemia $< 6,0$ mg/dl



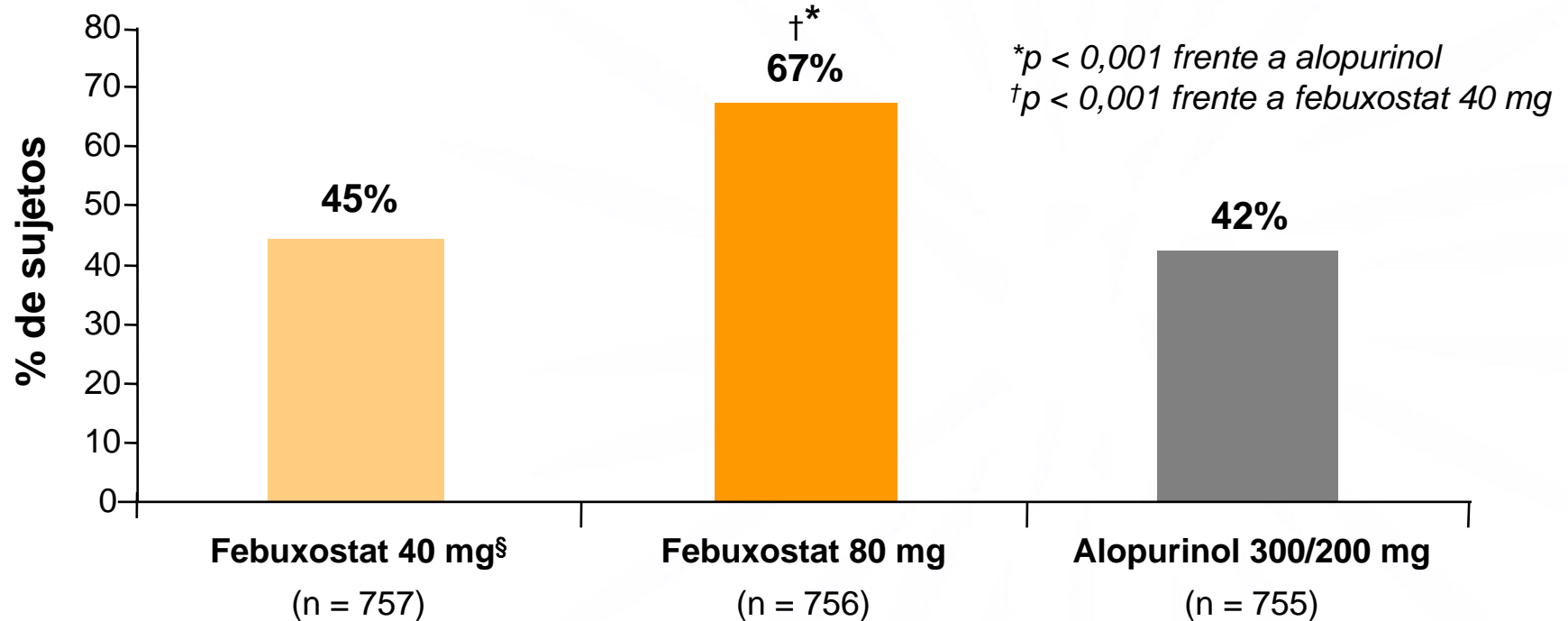
Población ITT: sujetos con niveles de urato en suero $\geq 8,0$ mg/dl en el día -2.

Schumacher HR, y cols. *Arthritis Rheum* 2008; 59:1540-1548.

Estudio CONFIRMS: criterio principal de valoración

Estudio CONFIRMS:

Porcentaje de sujetos con niveles de uricemia < 6,0 mg/dl en la última visita



Eficacia de alopurinol 300 mg: 44%
Eficacia de alopurinol 200 mg: 32%

**Febuxostat 40 mg no está comercializado en Europa.

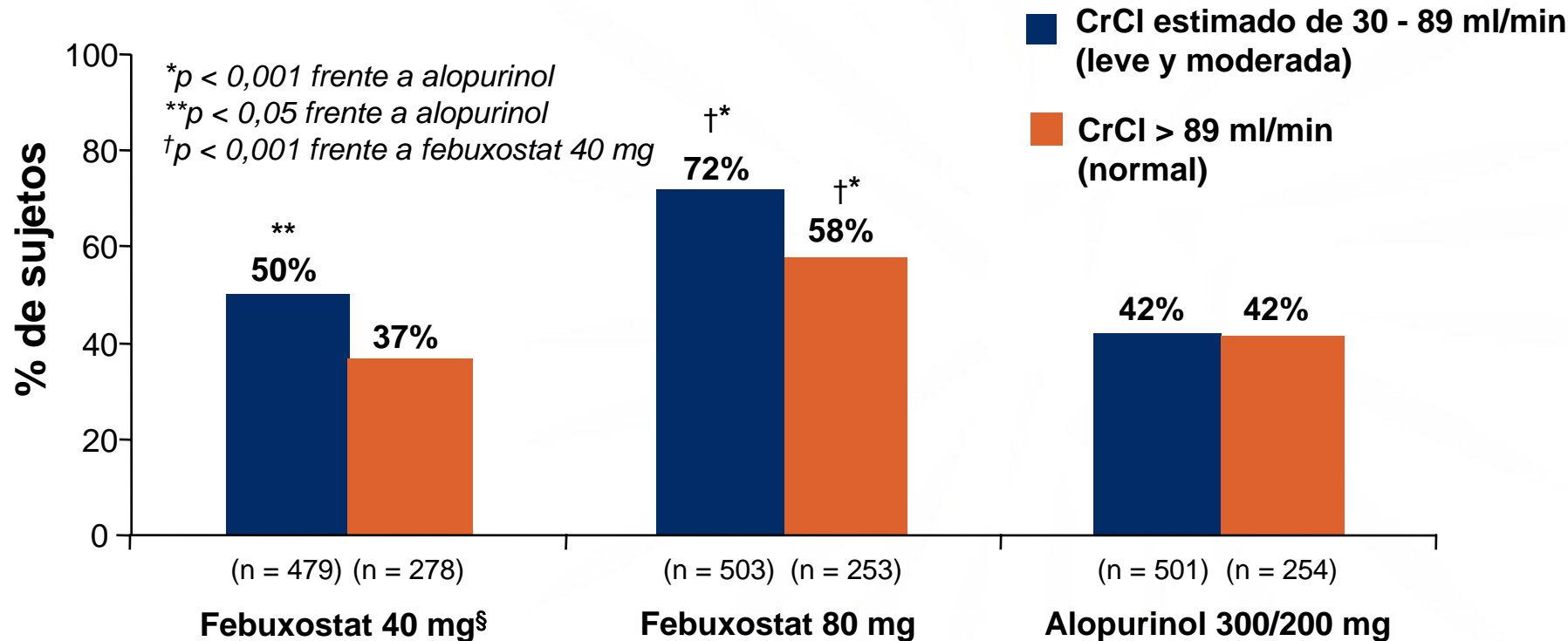
Población ITT: sujetos con niveles de urato en suero $\geq 8,0$ mg/dl en el día - 4.

Becker MA. Arthritis Research & Therapy 2010;12:R63

Análisis del subgrupo de pacientes: sujetos con insuficiencia renal

Estudio CONFIRMS:

Porcentaje de sujetos con niveles de uricemia < 6,0 mg/dl en la última visita analizados por función renal: leve y moderada frente a normal



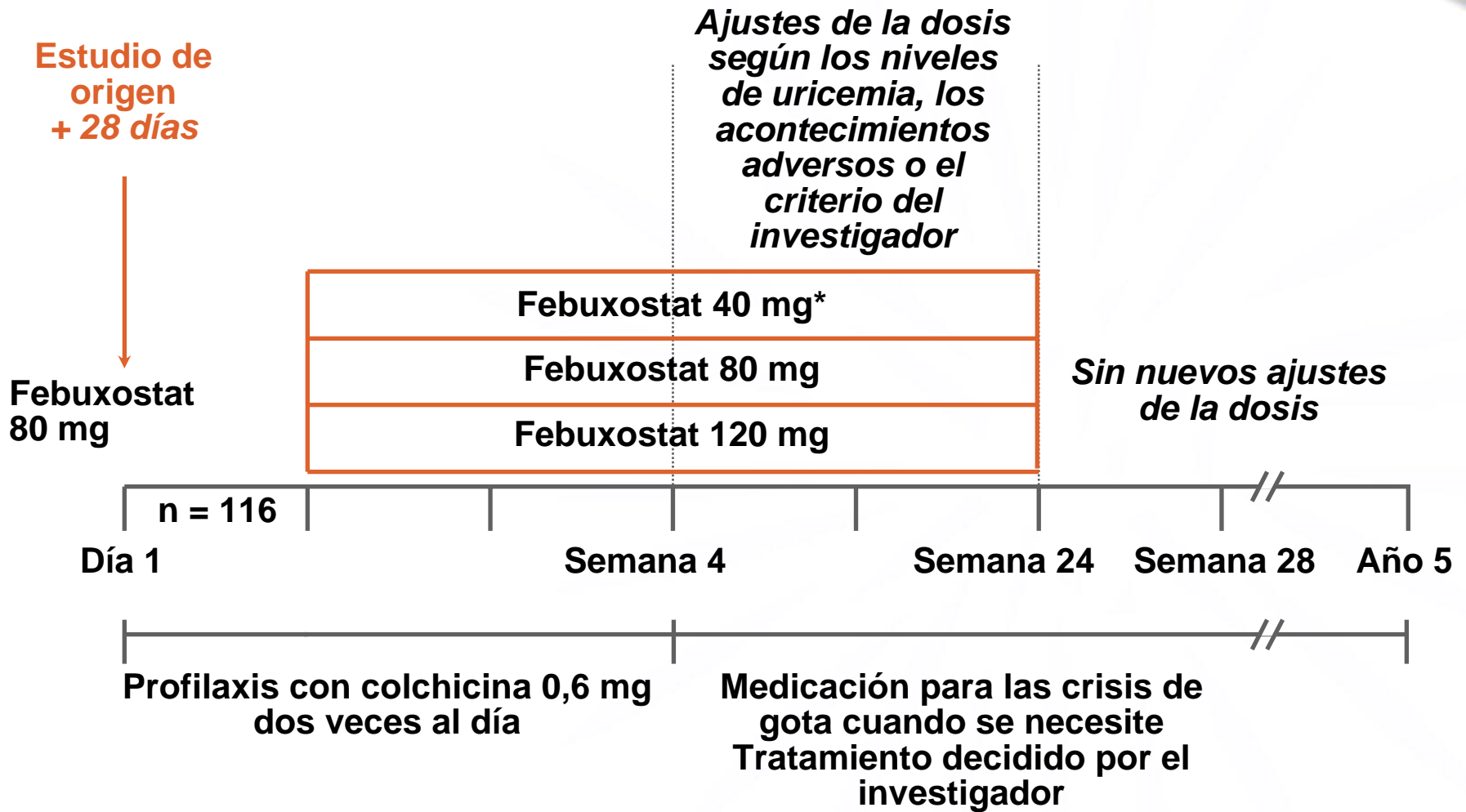
**Febuxostat 40 mg no está comercializado en Europa.

Población ITT: sujetos con niveles de urato en suero $\geq 8,0$ mg/dl en el día - 4.

Becker MA. Arthritis Research & Therapy 2010;12:R63

***Estudios
de extensión abiertos
Eficacia***

Estudio de extensión fase II a largo plazo (FOCUS): diseño del estudio



*Febuxostat 40 mg no está comercializado en Europa.

Schumacher HR, y cols. *Rheumatology* 2009; 48:188-194.

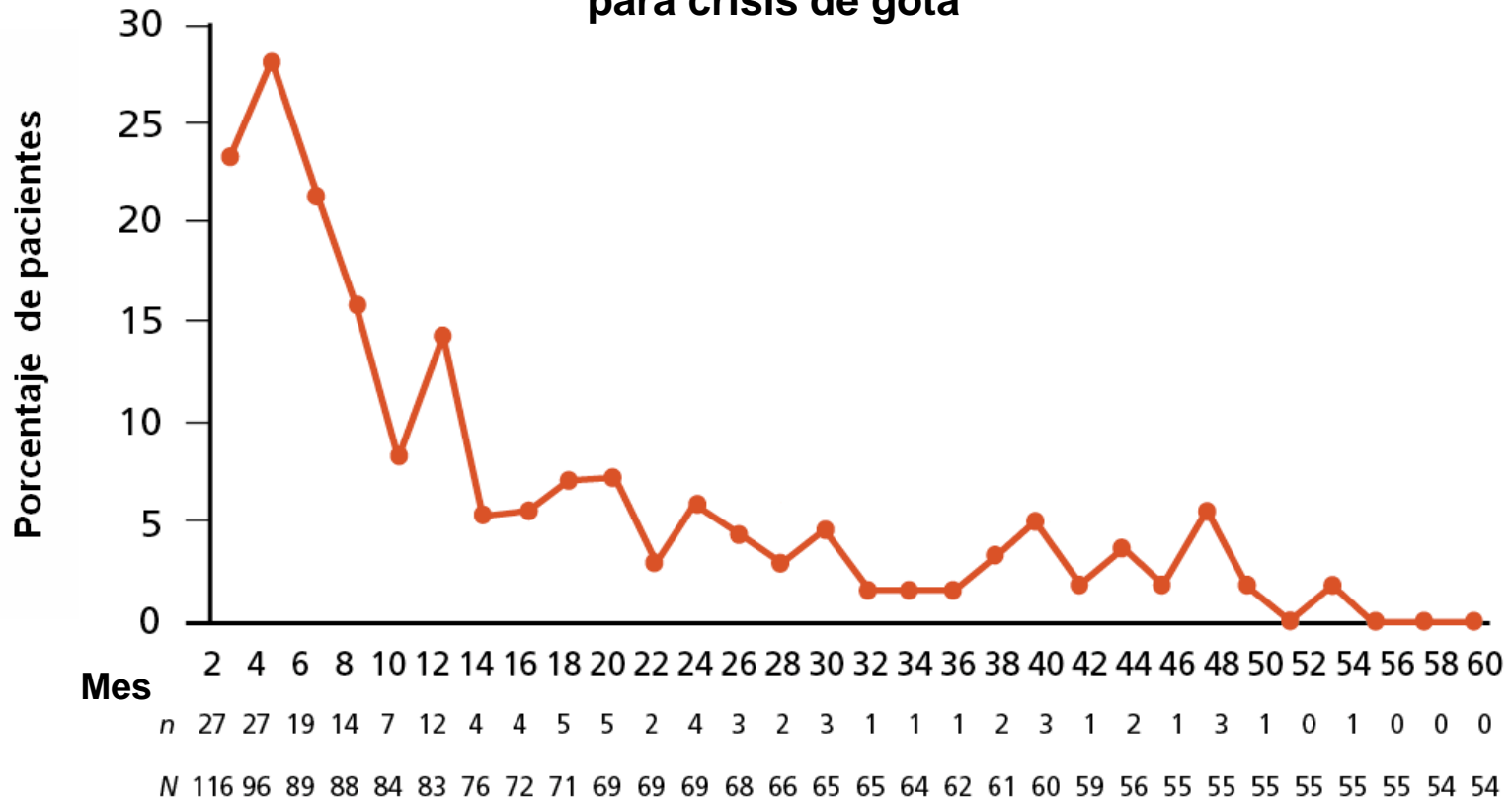
- **Todos los sujetos (n = 116) recibieron febuxostat 80 mg al inicio del estudio**
 - 79 sujetos (68%) recibieron febuxostat 80 mg como dosis de mantenimiento
 - 8 sujetos recibieron 40 mg*
 - 29 sujetos recibieron 120 mg

**Febuxostat 40 mg no está comercializado en Europa.*

Schumacher HR, y cols. Rheumatology 2009; 48:188-194.

Pacientes que requirieron tratamiento para crisis de gota

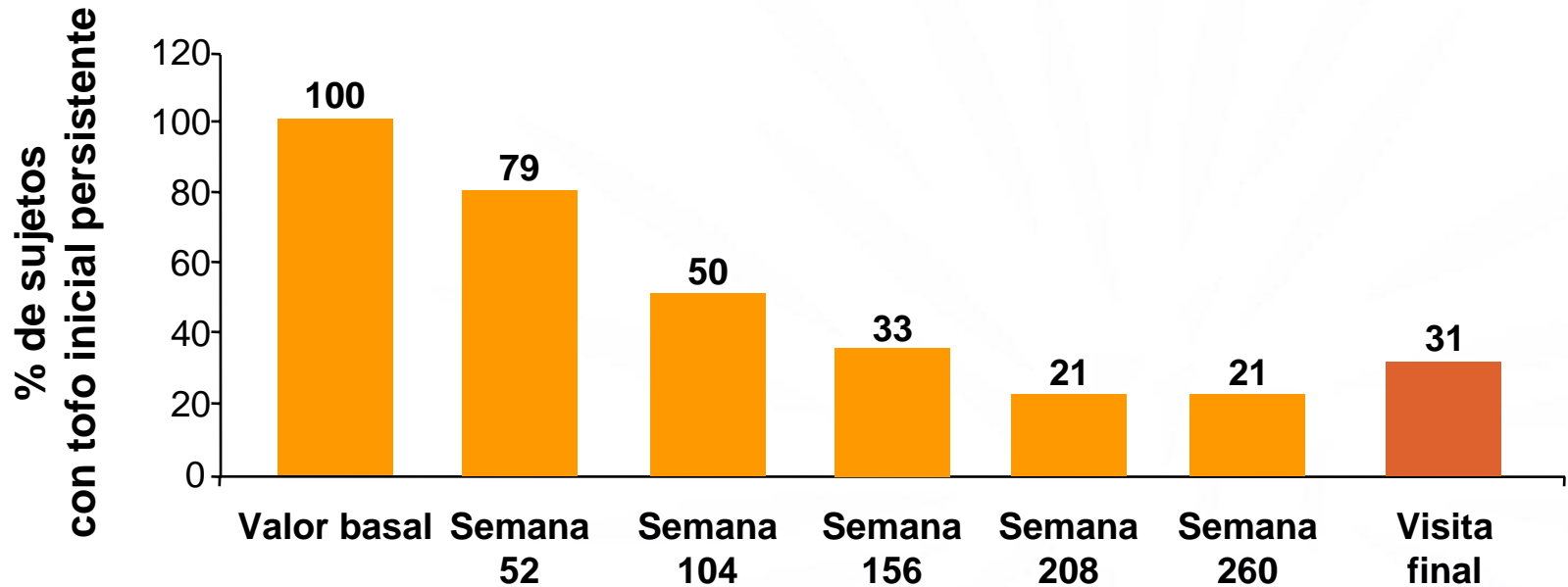
Estudio FOCUS:
porcentaje de sujetos que requirieron tratamiento para crisis de gota



«N» representa el número total de sujetos en tratamiento con una dosis estable final de febuxostat durante la duración establecida y «n» es el número total de sujetos que comunicaron al menos una crisis de gota que requirió tratamiento en el intervalo de tiempo fijado.

Schumacher HR, y cols. *Rheumatology* 2009; 48:188-194.

Estudio FOCUS: resultados clínicos



- En el momento de su inclusión en el estudio, 26 pacientes presentaban al menos un tofo
- La tasa de desaparición de los tofos entre los pacientes que completaron el estudio de 5 años (semana 260) fue del 79%

Schumacher HR, y cols. *Rheumatology* 2009; 48:188-194.

EXCEL: estudio de extensión abierto de los estudios FACT y APEX

Febuxostat 80 mg una vez al día

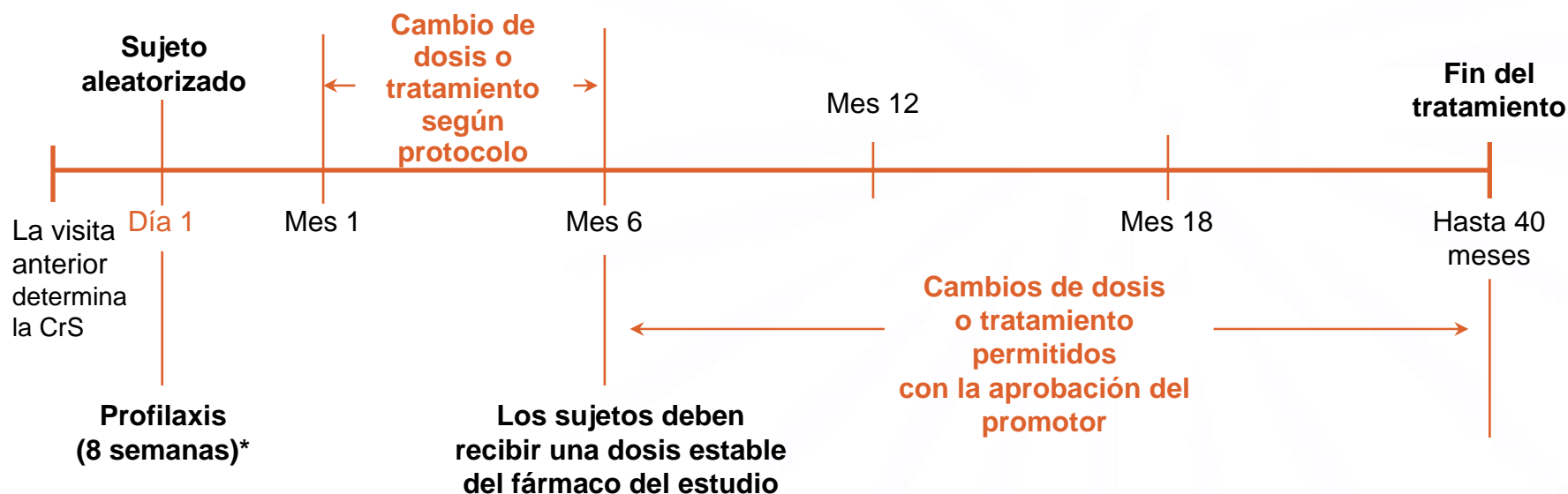
Se puede aumentar la dosis hasta 120 mg o cambiar el tratamiento después del final del mes 1 / visita 2 y antes del final del mes 6 / visita 5

Febuxostat 120 mg una vez al día

Se puede reducir la dosis hasta 80 mg o cambiar el tratamiento después del final del mes 1 / visita 2 y antes del final del mes 6 / visita 5

Alopurinol 100 mg o 300 mg una vez al día

(Dosis dependiente en función de la CrS) - Se puede cambiar el tratamiento después del final del mes 1 / visita 2 y antes del final del mes 6 / visita 5



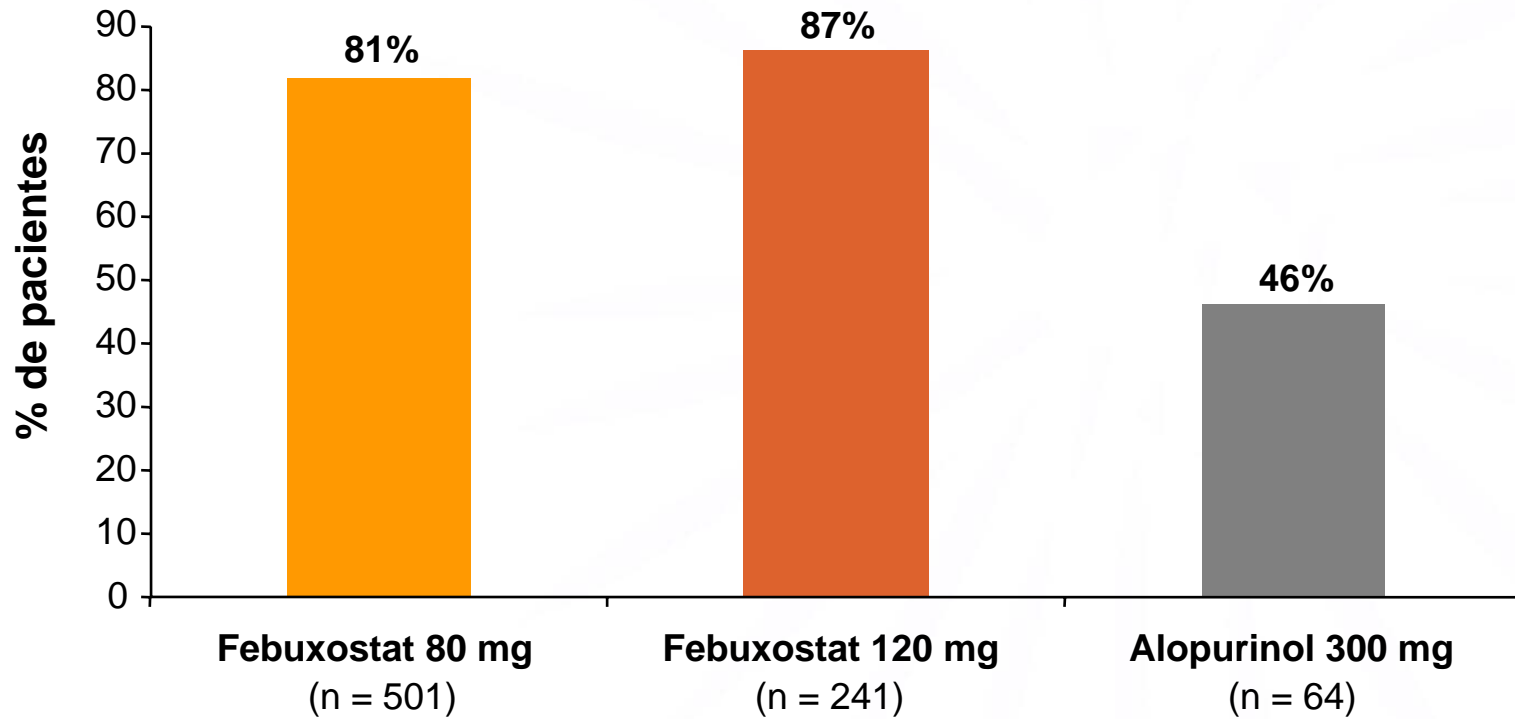
* Naproxeno 250 mg dos veces al día o colchicina 0,6 mg una vez al día.

Becker MA, y cols *J Rheumatol* 2009; 36:1273-1282.

Estudio EXCEL

Estudio EXCEL:

estudio abierto: porcentaje de sujetos con niveles de uricemia < 6,0 mg/dl después de 1 mes de tratamiento



Becker MA, y cols. *J Rheumatol* 2009; 36:1273-1282.

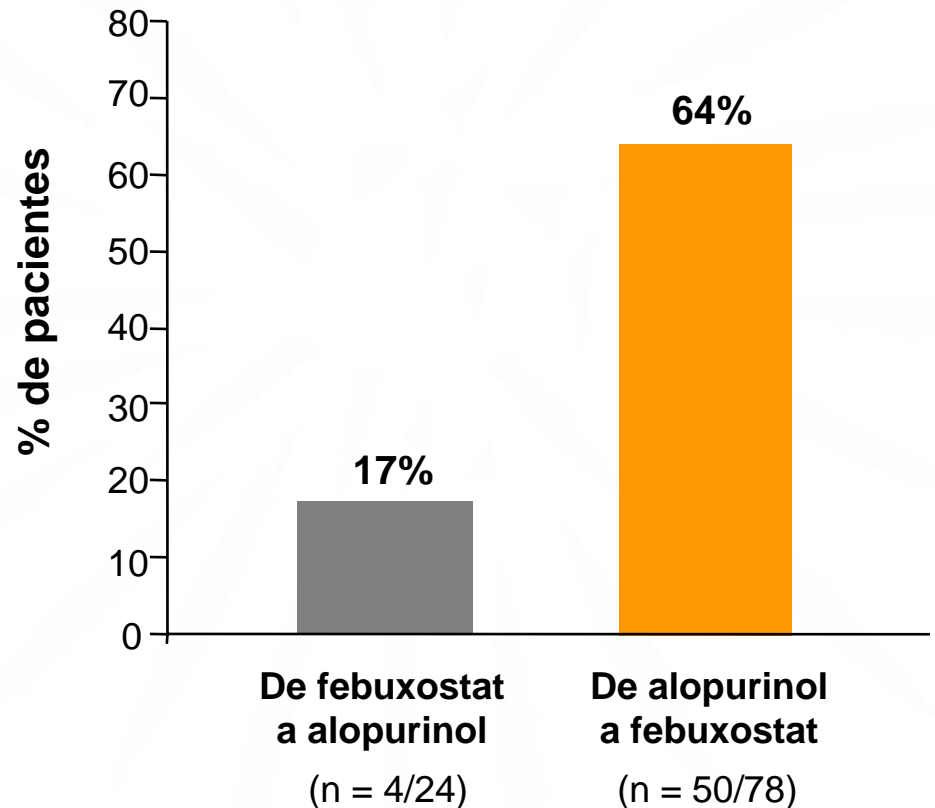
Estudio EXCEL: cambio de tratamiento

Pacientes con cambio de tratamiento debido a niveles de uricemia > 6,0 mg/dl

- De febuxostat 80 mg a febuxostat 120 mg: 22% (141/649)
- De febuxostat 120 mg a alopurinol 300 mg: 8% (22/292)
- De alopurinol a febuxostat 80 mg: 57% (82/145)



Pacientes que alcanzaron < 6,0 mg/dl después del cambio de tratamiento

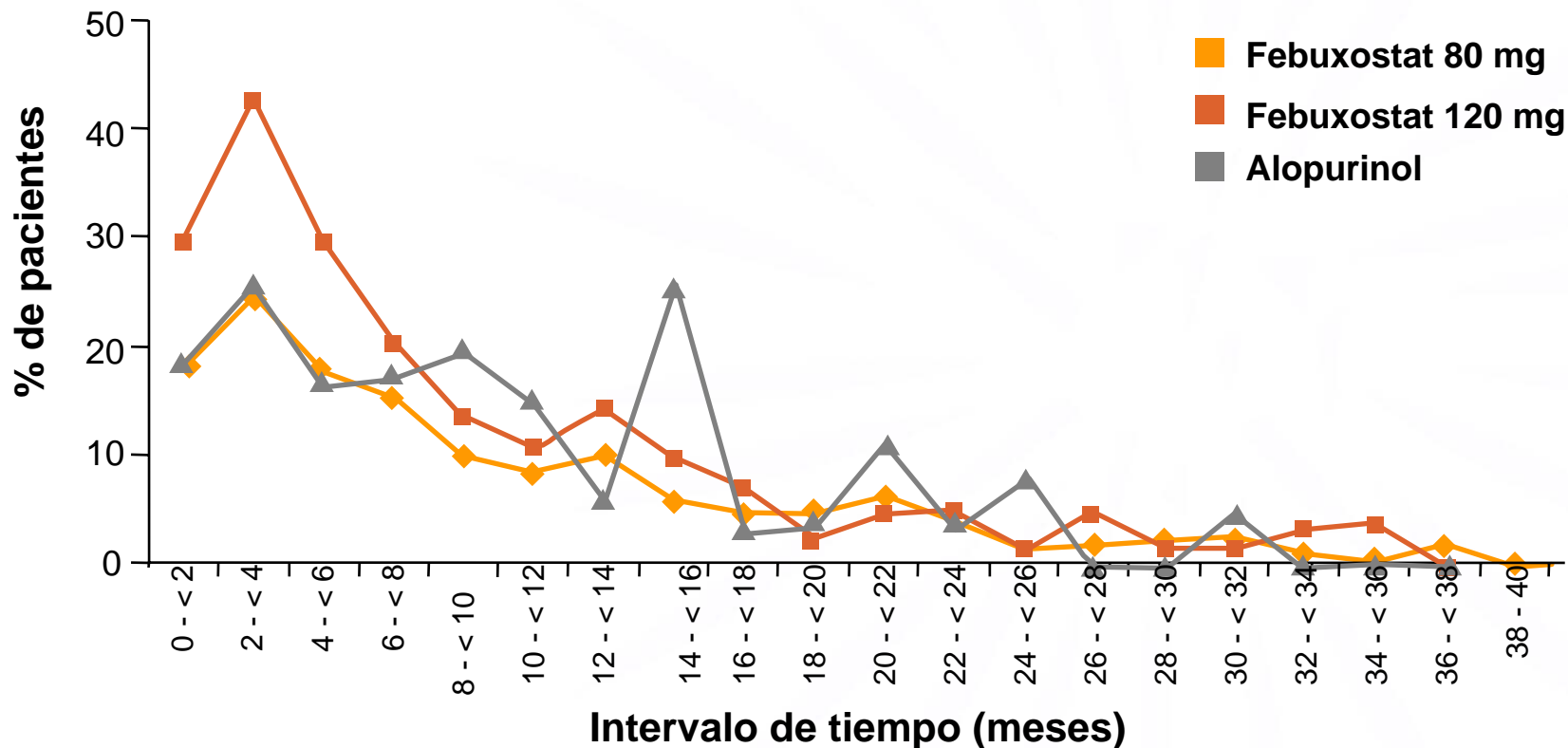


Becker MA, y cols. *J Rheumatol* 2009; 36:1273-1282.

Un número menor de pacientes necesita seguir un tratamiento para las crisis de gota con el tiempo

Estudio EXCEL:

Pacientes que requirieron tratamiento para las crisis de gota



Todos los pacientes que estuvieron recibiendo alopurinol sin alcanzar los niveles de uricemia objetivo fueron cambiados al tratamiento con febuxostat

Becker MA, y cols. *J Rheumatol* 2009; 36:1273-1282.

Seguridad y tolerabilidad

Motivo principal para la suspensión prematura del tratamiento en los estudios FACT y APEX

Motivo	Placebo* (n = 134)	Febuxostat 80 mg (n = 523)	Febuxostat 120 mg (n = 520)	Alopurinol 300/100 mg (n = 521)
Total	33 (25%)	181 (35%)**	167 (32%)**	123 (24%)
Acontecimiento adverso	5 (4%)	34 (7%)	39 (8%)	26 (5%)
Incumplimiento del protocolo	3 (2%)	13 (2%)	5 (< 1%)	7 (1%)
Motivo(s) personal(es)	9 (7%)	35 (7%)	29 (6%)	22 (4%)
Imposibilidad de seguimiento	10 (7%)	44 (8%)	35 (7%)	38 (7%)
Incumplimiento terapéutico	3 (2%)	6 (1%)	3 (< 1%)	1 (< 1%)
Crisis de gota	0	23 (4%)	34 (7%)***	10 (2%)
Otros motivos	3 (2%)	26 (5%)	22 (4%)	19 (4%)

**** Tasa de abandono más alta para febuxostat 80 mg y 120 mg debida a un cambio de tratamiento y a una fuerte reducción de los niveles de uricemia; las crisis posteriores al cambio terapéutico aparecían más a menudo en el grupo de tratamiento con febuxostat 120 mg**

Estudios fase III combinados.

*El placebo fue solamente incluido en el estudio de 28 semanas mientras que los 3 tratamientos activos fueron incluidos tanto en los estudios de 28 semanas como en el de 52 semanas. *** $p \leq 0,05$ frente a alopurinol.

Extraído de: New Drug Application N. 21-856. Febuxostat. Noviembre de 2008. Disponible en: www.fda.gov

Motivo principal para la suspensión prematura del tratamiento en los estudios FOCUS y EXCEL

Motivo	Febuxostat 40mg (n = 8)*	Febuxostat 80 mg (n = 685)	Febuxostat 120 mg (n = 417)	Alopurinol 300/100 mg (n = 92)
Total	2 (25%)	232 (34%)	189 (45%)	57 (62%)
Acontecimiento adverso	1 (13%)	64 (9%)	28 (7%)	2 (2%)
Incumplimiento del protocolo	0	7 (1%)	3 (< 1%)	3 (3%)
Motivo(s) personal(es)	0	53 (8%)	39 (9%)	8 (9%)
Imposibilidad de seguimiento	0	45 (7%)	41 (10%)	9 (10%)
Crisis de gota	0	6 (1%)	6 (1%)	0
Otros motivos^a	1 (13%)	57 (8%)	80 (19%)	35 (38%)

^aOtras razones de abandono del tratamiento son: resultados de laboratorio inestables, vacaciones del sujeto, incumplimiento terapéutico, petición del promotor y fracaso terapéutico.

*Febuxostat 40 mg no está comercializado en Europa.

Extraído de: New Drug Application N. 21-856. Febuxostat. Noviembre de 2008. Disponible en: www.fda.gov

Estudios fase III combinados: acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento

Acontecimientos adversos comunicados con mayor frecuencia*	Placebo N = 134 n (%)	Febuxostat 40 mg** N = 757 n (%)	Febuxostat 80 mg N = 1.279 n (%)	Febuxostat 120 mg N = 520 n (%)	Febuxostat 240 mg N = 134 n (%)	Alopurinol N = 1.277 n (%)
Infecciones en las vías respiratorias superiores	21 (16)	71 (9)	169 (13)	103 (20)	27 (20)	182 (14)
Signos y síntomas musculoesqueléticos y del tejido conectivo	14 (10)	43 (6)	99 (8)	72 (14)	14 (10)	99 (8)
Diarrea	12 (9)	45 (6)	94 (7)	45 (9)	20 (15)	91 (7)
Análisis de la función hepática	3 (2)	63 (8)	82 (6)	26 (5)	6 (4)	77 (6)
Signos y síntomas de las articulaciones	6 (4)	31 (4)	81 (6)	43 (6)	7 (5)	77 (6)
Cefalea	7 (5)	21 (3)	53 (4)	38 (7)	12 (9)	62 (5)

Los estudios incluidos son APEX, FACT y CONFIRMS. El grupo placebo sólo fue incluido en el estudio APEX.

* ? 5% de los sujetos

*Febuxostat 40 mg no está comercializado en Europa.

Modificado a partir de: New Drug Application N. 21-856. Febuxostat. Noviembre de 2008. Disponible en: www.fda.gov

Estudio EXCEL: acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento

Acontecimientos adversos comunicados con mayor frecuencia*	Febuxostat 80 mg n = 801 PY = 1.480	Febuxostat 120 mg n = 487 PY = 803	Alopurinol n = 178 Pacientes/ años = 173
Número total de acontecimientos adversos	3.362 (227)	1.736 (216)	423 (245)
Infecciones en las vías respiratorias superiores	3.758 (25)	181 (23)	38 (22)
Signos y síntomas musculoesqueléticos y del tejido conectivo	197 (13)	116 (14)	31 (18)
Signos y síntomas de las articulaciones	134 (9)	72 (9)	14 (8)
Lesiones cutáneas	31 (2)	11 (1)	9 (5)
Cefalea	58 (4)	64 (8)	10 (6)
Infección pulmonar y de las vías respiratorias inferiores	81 (5)	31 (4)	7 (4)
Alteraciones vasculares hipertensivas	81 (5)	31 (4)	7 (4)
Alteraciones gastrointestinales atónicas e hipomotilidad	25 (2)	23 (2)	9 (5)
Diarrea	40 (3)	37 (5)	4 (2)

Acontecimientos adversos. Los datos representan el número de acontecimientos (tasa por 100 pacientes/ años).

PY: pacientes/años.

* ? 5 acontecimientos por 100 PY.

Becker MA, y cols. *J Rheumatol* 2009; 36:1273-1282.

Pruebas de la función hepática elevada: estudios fase III

	Placebo	Febuxostat 40 mg*	Febuxostat 80 mg	Alopurinol
ALT ≥ 3 x límite superior normal				
CONFIRMS		3% (23/711)	3% (18/696)	2% (13/694)
FACT/ APEX	1% (1/129)		4% (21/508)	2% (10/506)
AST ≥ 3 x límite superior normal				
CONFIRMS		1% (10/711)	1% (9/696)	1% (9/694)
FACT/ APEX	1% (1/129)		1% (7/508)	3% (15/506)

*Febuxostat 40 mg no está comercializado en Europa.

Seguridad en pacientes con insuficiencia renal

- **No es necesario un ajuste de la dosis de febuxostat en base a las diferencias en la función renal**
- **Febuxostat es seguro y fue bien tolerado por todos los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada**
- **No hubo empeoramiento de la función renal**

Resumen

Perfil de seguridad*

- **No existe relación causal identificada entre febuxostat y acontecimientos cardiovasculares**
- **No existen interacciones significativas con otros fármacos como**
 - Colchicina, indometacina, naproxeno, hidroclorotiazida, warfarina, desipramina y antiácidos
- **No se requiere ajuste de la dosis**
 - En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada
 - En pacientes con insuficiencia hepática leve (vigilar enzimas hepáticas)
 - En pacientes ancianos
 - En relación al género
- **No existen efectos clínicamente significativos en valores de las pruebas de laboratorio (excepto la TSH que se deberían vigilar en pacientes tratados para hipotiroidismo)**

*Extraído de FACT, APEX, y datos adicionales.

Posología y forma de administración*

- **La dosis recomendada de febuxostat es de 80 mg una vez al día**
- **La dosis puede aumentarse hasta 120 mg si los niveles de uricemia son $\geq 6,0$ mg/dl en las semanas 2 a 4**
- **Los análisis para alcanzar el nivel objetivo de uricemia de $< 6,0$ mg/dl pueden llevarse a cabo a partir de las 2 semanas después de iniciar el tratamiento con febuxostat**
- **Los niveles posteriores de uricemia pueden medirse cada 6 meses o anualmente, según las características individuales de cada paciente**

*En base a los estudios FACT y APEX.

Precauciones especiales con la administración de Adenuric®

Adenuric® no se recomienda en:

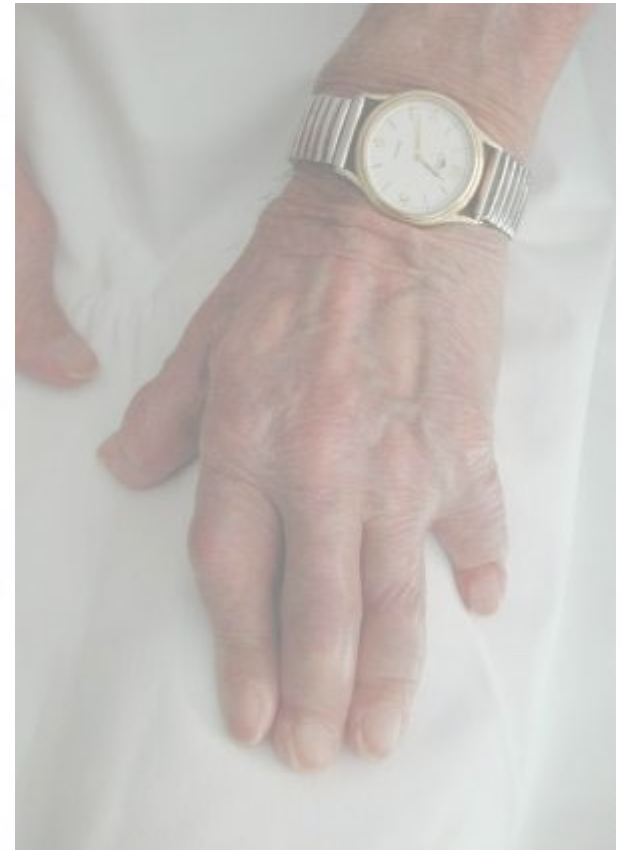
- Pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca congestiva
- Pacientes que están en tratamiento con mercaptopurina, azatioprina.

Adenuric® debe administrarse con precaución en:

- Pacientes en tratamiento con teofilina
- Pacientes con trastornos tiroideos
- Pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave

La gota es curable

- **Uricemia a 3,7 mg/dl durante un año**



Fotografías cedidas por el Dr. F Perez-Ruiz



Enfermedad de reyes

