

Colección
Trabajos Clave

Serie

Hiperuricemia y Gota

Febuxostat

Eficacia y Seguridad del Febuxostat

Louisiana State University, Nueva Orleans, EE.UU.

Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology

10(5):747-758, May 2014



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Eficacia y Seguridad del Febuxostat

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SICC sobre la base del artículo
Febuxostat: Drug Review and Update

de
Grewal H, Martinez J, Espinoza L

integrantes de
Louisiana State University, Nueva Orleans, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 12 páginas, fue editado por
Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology
10(5):747-758, May 2014

El febuxostat es eficaz para el tratamiento de la hiperuricemia, incluso en los enfermos con insuficiencia hepática o renal leve a moderada. El fármaco se asocia con reducciones significativas de los niveles séricos de ácido úrico y puede usarse con seguridad en los pacientes que no toleran el allopurinol.

Introducción

El depósito de cristales de urato monosódico en las articulaciones y en los tejidos adyacentes es la causa de la inflamación que caracteriza la artritis gotosa. El diagnóstico diferencial con otras formas de artritis, mediante la visualización de los cristales con microscopio de luz polarizada es esencial para indicar el tratamiento apropiado.

Los niveles séricos de ácido úrico están determinados por la síntesis, la ingesta y la excreción. Al menos dos estudios demostraron que el depósito de urato monosódico por períodos prolongados se asocia con artropatía destructiva; los cristales también pueden depositarse en los riñones y originar nefrolitiasis. La hiperuricemia representa un factor de riesgo cardiovascular, de enfermedad renal crónica, de síndrome metabólico y de resistencia a la insulina. Los cristales de urato monosódico inducen la liberación de citoquinas proinflamatorias.

La gota se caracteriza por una primera etapa de hiperuricemia asintomática, la segunda fase de hiperuricemia sintomática y la etapa final, de artritis gotosa crónica; la evolución suele tener lugar muy lentamente. La artritis gotosa, por lo general, se observa en sujetos de mediana edad y en pacientes de edad avanzada, sobre todo varones. Las mujeres posmenopáusicas tienen más riesgo de presentar esta forma de artritis debido a que los estrógenos ejercen efectos uricosúricos.

En un estudio de los *National Institutes of Health* (NIH), la prevalencia de artritis gotosa fue de 940 por cada 100 000 adultos de 18 años o más por año; la frecuencia aumenta en relación con la edad. Globalmente, se estima que 6.1 millones de sujetos de 20 años o más tienen gota. Si bien se avanzó no-

tablemente en la comprensión de la etiopatogenia de la enfermedad, los avances terapéuticos han sido mucho menos importantes.

Tratamiento farmacológico

Las opciones terapéuticas destinadas a reducir los niveles de ácido úrico consisten en los fármacos que inhiben la xantina oxidasa, los agentes que aumentan su excreción urinaria y las drogas que fragmentan el ácido úrico.

En la actualidad, el fármaco utilizado con mayor frecuencia en los Estados Unidos para mantener los niveles de ácido úrico en 6 mg/dl o menos es el allopurinol. Este fármaco es un inhibidor de la xantina oxidasa que reduce la concentración de ácido úrico y el número de episodios agudos de gota. El allopurinol está aprobado para el tratamiento de la hiperuricemia primaria y secundaria, en dosis de hasta 800 mg/día. Sin embargo, en la práctica, el fármaco suele usarse en dosis inferiores a las recomendadas, de modo tal que la eficacia esperada no se logra. Si bien su uso es relativamente seguro en los pacientes con insuficiencia renal, la dosis debe incrementarse paulatinamente y se deben realizar controles regulares de los niveles plasmáticos, ya que el metabolito activo (oxipurinol) se elimina esencialmente por la orina. El allopurinol puede asociarse con reacciones de hipersensibilidad, aunque la frecuencia de los efectos adversos es relativamente baja.

Para los enfermos que no responden o que no toleran el allopurinol, las alternativas terapéuticas son escasas. El probenecid y la sulfipirazona incrementan la eliminación renal de ácido úrico, en tanto que la pegloticasa, una enzima específica pegilada, reduce los niveles de ácido úrico al incrementar su

transformación en alantoina, un metabolito que se elimina por orina. El febuxostat representa una nueva opción de tratamiento para los enfermos con hiperuricemia.

Características farmacológicas del febuxostat

El fármaco fue aprobado por la Unión Europea en 2008 y por los Estados Unidos en 2009. Según la *Food and Drug Administration*, la dosis recomendada es de 40 a 80 mg/día, según los niveles plasmáticos de ácido úrico. En Europa está aprobado el empleo de dosis más altas, de 120 o 240 mg diarios, asociadas, sin embargo, con una frecuencia elevada de efectos adversos.

El febuxostat es un derivado del ácido tiazolecarboxílico; se une fuertemente a la albúmina, con un volumen de distribución de 0.7 mg/kg. El febuxostat es un inhibidor selectivo no purínico de la xantina oxidasa, en sus formas oxidada y reducida. El fármaco no ejerce efectos importantes sobre otras enzimas involucradas en el metabolismo de las purinas o de las pirimidinas.

El índice de absorción del febuxostat en las personas sanas es de 49%; el 99.2% se une a la albúmina. El febuxostat se elimina por la orina (49% en forma de metabolitos y 3% sin cambios) y las heces (45% como metabolitos y 12% sin cambios). La vida media del febuxostat es de 5 a 8 horas. El fármaco es metabolizado por conjugación por la uridina difosfato-glucuronosil transferasa (UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9 y UGT2B7) y mediante oxidación, por el sistema enzimático hepático (CYP1A2, CYP2C8 y CYP2C9).

El febuxostat actúa rápidamente; el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima es de 1 a 1.5 horas, independientemente de la ingesta de alimentos o de la presencia de aclorhidria. En los enfermos con insuficiencia renal, los niveles plasmáticos de los metabolitos oxidativos (67M-1, 67M2 y 67M-4) aumentan; sin embargo, la tolerabilidad y la seguridad no parecen ser afectadas. La seguridad del fármaco en sujetos con un índice de depuración de la creatinina < 30 ml/min no se determinó.

La insuficiencia hepática leve a moderada no se asocia con cambios farmacocinéticos importantes; el uso del fármaco debe ser muy cuidadoso en los enfermos con insuficiencia hepática grave. En los sujetos de más de 65 años, la dosis no debe ser ajustada. No se han observado cambios en los parámetros farmacocinéticos según el sexo. Para su uso durante el embarazo, se lo considera un fármaco de categoría C. No se recomienda el uso simultáneo de febuxostat y de fármacos que son metabolizados por la xantina oxidasa, tales como la azatioprina y la 6-mercaptopurina. El febuxostat puede utilizarse con seguridad en los enfermos que reciben hidroclorotiazida, colchicina, naproxeno o indometacina y warfarina. Los estudios farmacodinámicos confirmaron la superioridad del febuxostat, respecto del allopurinol.

Estudios clínicos con febuxostat

Un estudio con 154 voluntarios sanos reveló que el febuxostat, en dosis de 10 a 120 mg, es seguro. La síntesis total de purinas no se redujo; el trabajo también confirmó que el metabolismo hepático, por conjugación u oxidación, representa la principal vía de eliminación; la excreción renal es mínima.

En un trabajo en fase II, a doble ciego y controlado con placebo, se analizaron la seguridad y la eficacia del febuxostat. El criterio principal de valoración fue la reducción de los niveles plasmáticos de ácido úrico a menos de 6 mg/dl al día 28 de terapia en pacientes con gota e hiperuricemia (concentración de ácido úrico de 8 mg/dl o mayor). En total, 153 enfermos fueron asignados al tratamiento con febuxostat en dosis de 40, 80 o 120 mg diarios, o placebo durante 28 días. Todos los participantes recibieron colchicina durante los 14 días previos y posteriores a la asignación. El 56% de los pacientes asignados a 40 mg, el 76% de los tratados con 80 mg y el 94% los enfermos que recibieron 120 mg de febuxostat presentaron descensos significativos de los niveles de ácido úrico a menos de 6 mg/dl, en comparación con ningún sujeto del grupo placebo ($p < 0.001$ para todas las comparaciones). Las exacerbaciones de la gota fueron igual de frecuentes en los enfermos del grupo placebo y los pacientes tratados con 40 mg de febuxostat, pero más comunes en los otros dos grupos (43% y 55% en los sujetos asignados a 80 y 120 mg de febuxostat, respectivamente). Sin embargo, durante el período de profilaxis con colchicina, las exacerbaciones fueron menos frecuentes (8% a 13%). La incidencia de efectos adversos fue semejante en los grupos de tratamiento activo y el grupo control.

Diversos trabajos en fase III compararon la eficacia del febuxostat, respecto de la del allopurinol: el *Febuxostat versus Allopurinol Controlled Trial* (FACT), el *Allopurinol Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat* (APEX) y el CONFIRMS. También se analizaron las fases de extensión abierta del FOCUS y del *Febuxostat Comparative Extension Long-Term Study* (EXCEL).

El estudio FACT fue una investigación de 52 semanas que incluyó 762 pacientes con niveles de ácido úrico de por lo menos 8 mg/dl, asignados al tratamiento con 80 o 120 mg de febuxostat o allopurinol en dosis de 300 mg/día. Los enfermos recibieron colchicina o naproxeno en las primeras ocho semanas, como profilaxis de las exacerbaciones gotosas agudas. Se lograron niveles de ácido úrico por debajo de los 6 mg/dl en el 53% de los pacientes tratados con 80 mg de febuxostat; en el 62% de los enfermos que recibieron febuxostat en dosis de 120 mg, y en el 21% de los sujetos asignados a allopurinol ($p < 0.001$). Por ende, el febuxostat, en cualquiera de las dosis utilizadas, superó en eficacia al allopurinol. La incidencia de episodios

agudos de gota fue semejante en todos los grupos: 64%, 70% y 64%, respectivamente. Los índices de interrupción prematura del protocolo fueron más altos en el grupo de febuxostat en dosis de 120 mg. Ninguno de los cuatro fallecimientos ocurridos entre los pacientes tratados con febuxostat fue vinculado con la terapia.

El estudio APEX de 28 semanas tuvo por finalidad comparar la eficacia y seguridad del febuxostat y allopurinol en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia renal. Se incluyeron 1 072 participantes con niveles de ácido úrico por encima de 8 mg/dl. Los participantes recibieron 80, 120 o 240 mg diarios de febuxostat, sin ajuste según la funcionalidad renal, allopurinol (300 mg diarios en los pacientes con función renal normal y 100 mg/día en los enfermos con depuración de la creatinina > 1.5 a ≤ 2.0 mg/dl) o placebo. El 48%, el 65% y el 69% de los enfermos tratados con febuxostat en dosis de 80, 120 y 240 mg, respectivamente, presentaron niveles de ácido úrico por debajo de 6 mg/dl, en comparación con el 22% de los enfermos tratados con allopurinol y de 0% en el grupo placebo. Asimismo, el 44%, el 45% y el 60% de los enfermos con insuficiencia renal tratados con cada una de las dosis de febuxostat, en comparación con ningún paciente tratado con allopurinol o placebo, alcanzaron el criterio primario de valoración. Los efectos adversos fueron similares en todos los grupos, con excepción de los mareos y la diarrea, más frecuentes en los pacientes asignados al tratamiento con febuxostat en dosis de 240 mg diarios. Los índices de interrupción prematura por episodios agudos de gota fueron más frecuentes entre los pacientes que recibieron febuxostat.

En el CONFIRMS, 2 269 pacientes fueron asignados al tratamiento con 40 o 80 mg diarios de febuxostat o a recibir allopurinol, en dosis de 300 o 200 mg diarios (en el caso de presentar compromiso renal), durante seis meses. El tratamiento con febuxostat en dosis de 40 y 80 mg/día y con allopurinol se asoció con índices de éxito (reducción de los niveles séricos de ácido úrico a menos de 6 mg/dl) del 45%, 67% y 42%, respectivamente. La terapia con febuxostat en dosis de 80 mg superó en eficacia al tratamiento con allopurinol y con 40 mg/día de febuxostat. El febuxostat en dosis de 40 mg diarios no fue inferior en eficacia al tratamiento con allopurinol. La incidencia de efectos adversos fue similar en todos los grupos. El 72%, el 50% y el 42% de los enfermos con insuficiencia renal tratados con 80 mg de febuxostat, 40 mg de febuxostat o allopurinol, respectivamente, alcanzaron niveles de ácido úrico menores de 6 mg/dl ($p < 0.001$ en el primer caso). El febuxostat en dosis de 40 mg diarios superó en eficacia al allopurinol ($p = 0.021$). Globalmente, la incidencia de efectos adversos fue similar en todos los grupos. La frecuencia de eventos cardiovasculares fue del 0%, 0.4% y 0.4% entre los enfermos

asignados a febuxostat 40 mg, febuxostat 80 mg y allopurinol, en ese orden.

En el estudio abierto FOCUS, una fase de extensión de cinco años, se evaluó la seguridad del febuxostat a largo plazo. En total, 116 enfermos recibieron febuxostat en dosis de 80 mg/día, con posibilidad de descensos o ascensos a 40 o 120 mg, respectivamente, en las semanas 4 y 24. El ajuste de la dosis fue necesario en el 38% de los participantes. A los cinco años, el 93% de los enfermos mantuvo niveles de ácido úrico por debajo de 6 mg/dl; el 69% presentó remisión de los tofos.

El objetivo del estudio EXCEL fue comprobar la seguridad del febuxostat a largo plazo, respecto de la del allopurinol, en 1 086 pacientes tratados durante 40 meses con 80 o 120 mg de febuxostat o 300 mg de allopurinol. Las dosis se ajustaron en los meses 1 y 6. Más del 80% de los enfermos asignados al tratamiento con febuxostat, en comparación con el 46% de los pacientes asignados a allopurinol, lograron niveles de ácido úrico por debajo de los 6 mg/dl después del primer mes de tratamiento. El efecto se mantuvo en el 46%, el 36% y el 29% de los enfermos tratados con 80 mg de febuxostat, 120 mg de febuxostat y allopurinol, respectivamente.

Estudios de vigilancia posteriores a la comercialización, seguridad y tolerabilidad

Los efectos adversos más frecuentes referidos por los pacientes tratados con febuxostat fueron las náuseas, la diarrea, las artralgias, las cefaleas, el aumento de las enzimas hepáticas y los exantemas. Si bien se registraron varios decesos entre los enfermos tratados con febuxostat, ninguno de ellos se adjudicó al tratamiento. Debido a que se refirieron algunos casos de insuficiencia hepática, las pautas recomiendan valorar la funcionalidad hepática antes del tratamiento, a los 2 y 4 meses de su inicio y, posteriormente, en forma periódica. En los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (clase Child-Pugh A o B), el ajuste de la dosis no es necesario; para los enfermos con insuficiencia hepática más grave (clase C), la información disponible no es suficiente. Las normativas de Canadá, sin embargo, no recomiendan el uso de febuxostat en los enfermos con insuficiencia hepática grave.

El febuxostat es seguro en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada; igualmente, las pautas canadienses recomiendan no usar febuxostat en los pacientes con depuración de la creatinina < 30 ml/min o en hemodiálisis. Cabe destacar que en un estudio, el tratamiento con febuxostat se asoció con mantenimiento o mejoría del índice de filtrado glomerular, en relación con las disminuciones del ácido úrico.

Aunque algunos grupos mostraron preocupación por el posible riesgo de eventos cardiovasculares en asociación con el uso de febuxostat, la información en conjunto sugiere que el fármaco es seguro.

La incidencia de episodios agudos de gota aumenta en el transcurso de las primeras ocho semanas que siguen al inicio del tratamiento; la profilaxis con colchicina y naproxeno durante al menos ocho semanas y hasta seis meses es eficaz. El febuxostat es un fármaco de categoría C durante el embarazo. Los datos globales indican que el fármaco es seguro en los sujetos de edad avanzada.

Conclusión

El febuxostat actúa como un inhibidor de la xantina oxidasa, asociado con descensos significativos de los niveles de ácido úrico. A modo de conclusión, los autores afirman que el fármaco representa una excelente opción terapéutica para los enfermos con

gota, especialmente para aquellos que no pueden ser tratados con allopurinol.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	Datos adicionales del autor, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141599