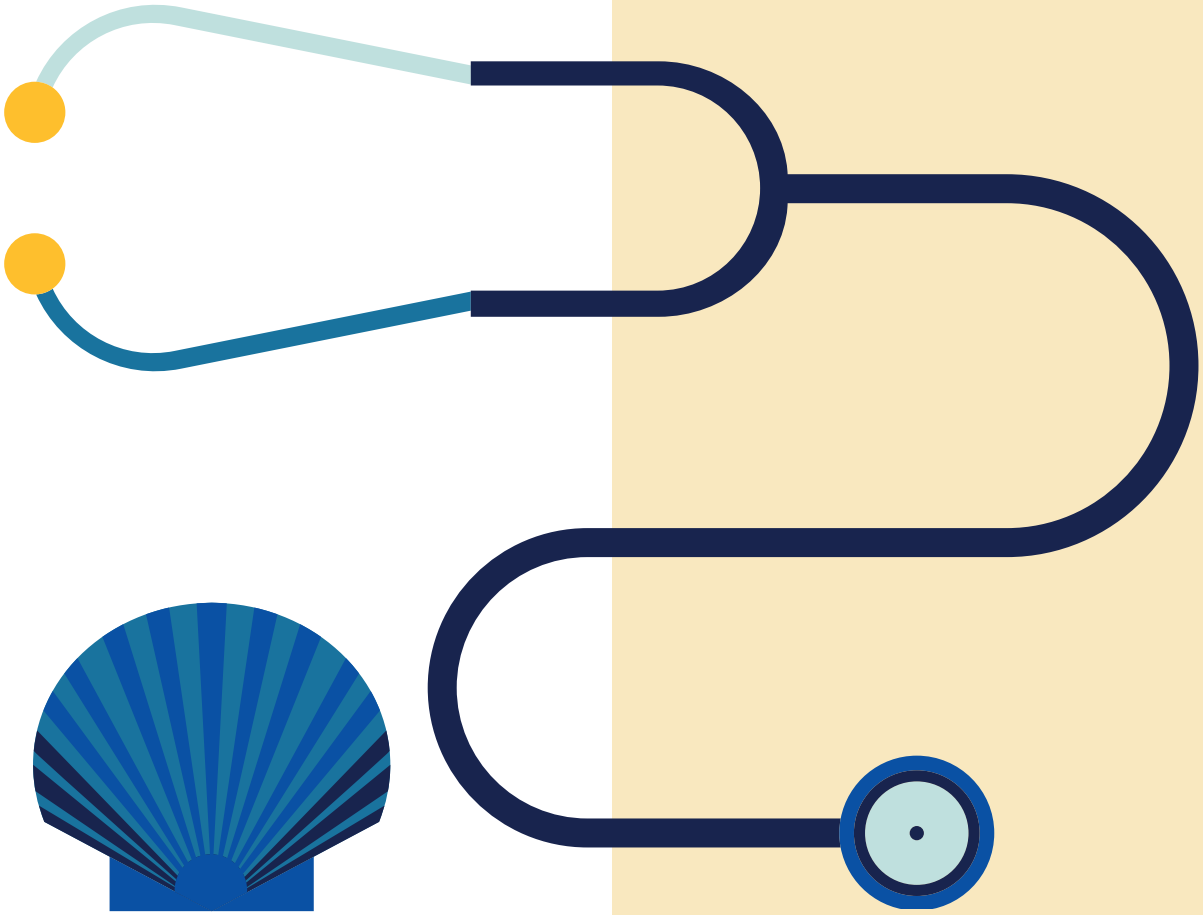


Foro actualización

HIPERURICEMIA Y GOTA: IMPORTANCIA DE UN BUEN ABORDAJE

José Carlos Bastida Calvo
Médico de Familia. Centro de Salud Marín. Pontevedra

Antonio Torres Villamor
Médico de Familia. Centro de Salud Arroyo de la Media Legua. Madrid

Nicolás Roberto Robles Pérez-Monteoliva
Nefrólogo. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

SEMG
Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

XXVI
Congreso Nacional de Medicina General y de Familia
SANTIAGO DE COMPOSTELA
16-18 DE MAYO 2019
PALACIO DE CONGRESOS

Esta obra refleja las conclusiones y hallazgos propios de los autores y no son necesariamente los de Grünenthal Pharma, S.A., ni los de ninguna de las entidades del grupo; se presenta como una información científica en servicio a la profesión médica. Cualquier producto mencionado en esta publicación deberá ser utilizado de acuerdo con la ficha técnica vigente del fabricante.

El titular del copyright se opone expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal).

PANORÁMICA

La gota es la enfermedad crónica inflamatoria articular más frecuente en varones adultos en España, siendo incluso más prevalente que la artritis reumatoide y la artritis psoriásica. Se trata de una enfermedad caracterizada por el depósito de cristales de urato monosódico (UMS) en las articulaciones y estructuras periarticulares y subcutáneas, consecuencia de elevados niveles de ácido úrico sérico (AUs). Cursa con episodios agudos de inflamación articular (muy dolorosa), pero también presenta manifestaciones clínicas persistentes o crónicas. Esta inflamación mantenida en el tiempo da lugar a depósitos palpables de cristales de UMS, provocando los conocidos tofos.

La gota tiene un importante impacto socio-económico. Se estima que supone un coste medio de 8.000-10.000 dólares/año, asociándose con frecuentes bajas laborales, limitación de la movilidad y la funcionalidad, y con una acusada disminución calidad de vida.

A pesar de todo ello, la gota es una enfermedad que aún arrastra ciertos estigmas y a la que no se le presta la atención suficiente. Así se puso de manifiesto en transcurso de un foro de actualización celebrado en el marco del XXVI Congreso Nacional de Medicina General y de Familia, que tuvo lugar del 16 al 18 de mayo en Santiago de Compostela.

En esta sesión, que despertó un gran interés entre los congresistas y que contó con el apoyo de Grünenthal Pharma, se contó con las aportaciones de tres expertos en hiperuricemia que abordaron este problema desde diferentes ángulos y perspectivas, poniendo el acento en la necesidad de cambiar la concepción actual que se tiene sobre esta enfermedad, *"que en muchas ocasiones se asocia únicamente con la aparición de ataques agudos y que no se asume como enfermedad crónica y que causa graves repercusiones clínicas, sociales y económicas"*, según resaltó en la introducción de esta mesa el Dr. José Carlos Bastida Calvo, médico de Familia del Centro de Salud Marín (Pontevedra), quien admitió que *"generalmente las crisis agudas se suelen tratar muy bien, pero no se puede decir lo mismo de la enfermedad crónica que subyace: la hiperuricemia"*.

Este experto ofreció en su conferencia algunas ideas básicas sobre el abordaje de la gota como artropatía microcristalina; por su parte, el Dr. Antonio Torres Villamor, médico de Familia del Centro de Salud Arroyo de la Media Legua (Madrid), aludió a las implicaciones cardiovasculares de la gota y ofreció algunos consejos prácticos sobre cómo manejar esta enfermedad en el paciente cardiovascular. Finalmente, el Dr. Nicolás Roberto Robles Pérez-Monteoliva, nefrólogo del Hospital Universitario de Badajoz, aportó algunas evidencias actualizadas sobre el abordaje de la gota en el paciente renal.

ABORDAJE DE LA GOTA COMO ARTROPATÍA MICROCRISTALINA

José Carlos Bastida Calvo. *Médico de Familia del Centro de Salud Marín (Pontevedra)*

El Dr. José Carlos Bastida centró su conferencia en esta sesión en el abordaje de la gota como una artropatía microcristalina desde la Atención Primaria, e inició su charla resaltando dos ideas principales a tener en cuenta: *"no hay gota si no hay altos niveles de ácido úrico en la sangre"* y *"la gota es una enfermedad que se puede curar"*. Además, recordó que *"actualmente se estima que la prevalencia de gota en España se sitúa alrededor del 2,5% de la población"*.

Etiología, diagnóstico y clínica

La causa principal de hiperuricemia en la gota primaria es la eliminación ineficaz del ácido úrico por vía renal. Se distingue entre causas primarias y secundarias. Entre los factores etiológicos primarios se encuentran los fenómenos de hiperproducción o de hipoexcreción de ácido úrico. También entre las causas secundarias se identifican fenómenos de hiperproducción o de hipoexcreción.

En los últimos años se ha avanzado en la identificación de los distintos factores de riesgo asociados con la aparición de la gota, algunos de los cuales son modificables y otros no (figura 1). Entre los no modificables se encuentran: la genética (evidencia de agregación familiar), los condicionantes demográficos (aumento progresivo con la edad, sexo hombre/mujer 4:1), la raza (más frecuente en Taiwan, maoríes) y la existencia de una insuficiencia renal crónica. De los modificables, los más importantes son la dieta (alimentos ricos en purinas; lácteos, café y vitamina C tienen un efecto protector), el consumo de alcohol, la obesidad y determinados fármacos (diuréticos, ciclosporina; tacrolimus, bloqueadores beta, ritonavir). El diagnóstico definitivo de la gota es sencillo y se obtiene cuando se confirma la presencia de microcristales en liquido sinovial.

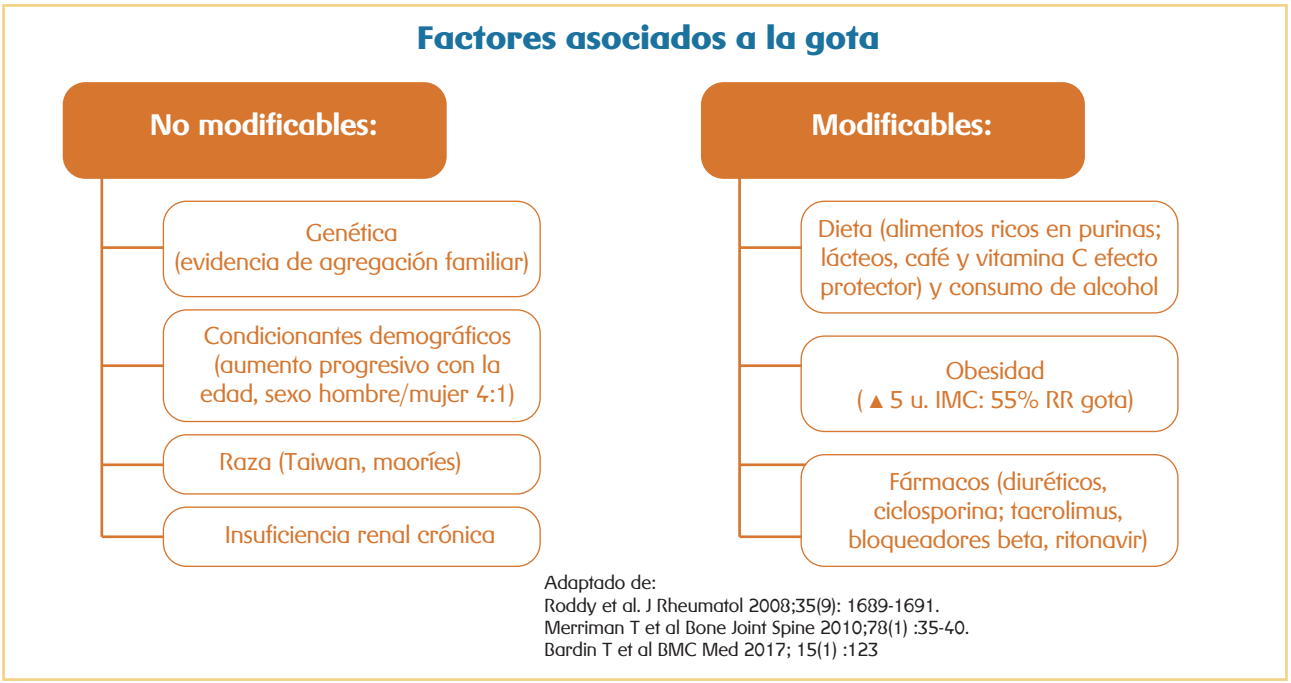


Figura 1. Etiología de la gota

"Para entender adecuadamente cómo debe abordarse la gota, resulta imprescindible conocer bien cómo es el metabolismo del ácido úrico", afirmó el ponente. En los seres humanos, el ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas. El organismo convierte las purinas en ácido úrico de forma continua, por lo que el ácido úrico es un componente normal en las células y líquidos corporales[1]. Los humanos no disponemos de la enzima uricasa, responsable de la oxidación del ácido úrico a alantoína, por lo que el metabolismo de las purinas acaba generando ácido úrico[2,3]. Los humanos y primates han perdido el gen de la uricasa a lo largo de la evolución[2,3]. A un pH fisiológico, el ácido úrico se encuentra en la sangre en forma de anión urato[3]. La mayor parte de la excreción de ácido úrico total se produce a través de riñón (70%), mientras que es inferior la tasa de ácido úrico que se excreta vía intestinal (30%).

La reabsorción renal del ácido úrico está mediada por una serie de transportadores, que juegan un papel clave. Entre ellos, como destacó el Dr. Bastida, *"el más importante es el transportador URAT1, responsable del intercambio urato/anión que transfiere ácido úrico desde el ultrafiltrado glomerular al citosol de las células epiteliales tubulares, que solo se expresan en los riñones"*[2,4]. Se ha observado que determinadas mutaciones de pérdida de función en el gen del URATO *SLC22A12* dan lugar a hipouricemia[5], lo que pone de manifiesto la importancia del URAT1 en la reabsorción del ácido úrico[6]. Los transportadores OAT4, OAT10 y Glut9b también se encuentran en la superficie apical y transportan el ácido úrico fuera del filtrado glomerular hacia el interior de las células epiteliales tubulares[2,7–9].

Las manifestaciones clínicas de la gota pueden ser agudas o crónicas. Entre las manifestaciones agudas es de especial frecuencia y trascendencia la monoartritis recurrente; entre las persistentes destaca la acumulación progresiva de cristales de UMS en tejidos blandos, la aparición de tofos, el dolor, la limitación de la movilidad y función articular.

Abordaje terapéutico

A pesar de la creencia generalizada, *"la gota es curable; si el paciente está bien tratado, es posible incluso eliminar completamente los tofos"*, aseguró el Dr. José Carlos Bastida. Y es que se ha demostrado que el depósito de los cristales de UMS es reversible mediante tratamiento, al reducir la uricemia[10,11]. Por eso, recalcó, *"se debe informar al paciente sobre la enfermedad, las posibilidades de curación y los objetivos del tratamiento"*. El objetivo de tratamiento de la hiperuricemia en el paciente gotoso está actualmente establecido en < 6 mg/dl de ácido úrico sérico, aunque en aquellos que presentan tofos muy desarrollados (pacientes con gota grave) el objetivo a alcanzar debe ser un valor de < 5 mg/dl[10,11].

Se dispone de un completo arsenal terapéutico para hacer frente a los ataques agudos de gota: analgésicos; antiinflamatorios no esteroides; colchicina 1 mg; inhibidores de la interleuquina 1 (canakinumab, rilonacept, anakinra).

Una vez solventado el tratamiento agudo, como aconsejó el Dr. Bastida, *"es imprescindible plantearse el establecimiento de un tratamiento reductor de la hiperuricemina, teniendo como objetivo general alcanzar valores de ácido úrico < 6 mg/dl (< 5 en pacientes con tofos)"*. Para ello, además de asociar tratamiento preventivo (colchicina dosis bajas durante 3-12 meses, *"se cuenta con un limitado pero eficaz arsenal farmacológico"*. Se puede optar por:

- **Alopurinol** 100-200 mg; 300-600 mg; 700-900 (en casos graves), ajustando a factores de riesgo.
- **Febuxostat** 80 mg/día; es importante mantener una profilaxis en las crisis agudas, al menos durante 6 meses.
- **Benzbromarona,** un uricosúrico de probada eficacia pero que plantea algunos riesgos de hepatotoxicidad (solo de diagnóstico hospitalario y está contraindicado en paciente con litiasis renal).

- **Lesinurad,** un uricosúrico de reciente comercialización en España que ejerce una acción doble: bloquea los transportadores de ácido úrico URAT1 y OAT4 (responsable del transporte del ácido úrico provocado por los diuréticos); siempre se administra en una dosis única de 200 mg/día, junto a alopurinol o febuxostat a la vez; se aconseja que el paciente mantenga buena hidratación; está contraindicada su administración si el paciente presenta insuficiencia renal grave (FG < 30 ml/min), ha sido sometido a un trasplante renal o necesita diálisis.

Hasta hace poco tiempo, los fármacos de elección para el tratamiento de la hiperuricemia eran los inhibidores de la xantina oxidasa (IXO). El alopurinol se encuentra disponible desde el año 1963 y febuxostat desde el año 2008/2009[12-14]. Como informó el Dr. Bastida, *"alopurinol es el fármaco más ampliamente utilizado como tratamiento reductor de la uricemia (95%), dada la experiencia clínica, su administración una vez al día en la mayoría de pacientes, su eficacia y su bajo precio"*[15,16]. Su efecto viene determinado por su capacidad para bloquear la xantina oxidasa, lo que reduce la formación de ácido úrico en sangre.

De los uricosúricos tradicionales, en España solo está comercializada la benzbromarona (no así el probenecid ni la sulfinpirazona). Se administra a dosis de 50-200 mg, por vía oral, una vez al día, tiene una semivida de 3 horas (~30 horas para los metabolitos activos) y se metaboliza principalmente en el hígado (CYP2C9), siendo las vías hepática y renal las principales rutas de eliminación. Solo puede ser prescrito por Nefrología y Reumatología, dado el riesgo de que pueda provocar problemas graves de hepatoxicidad.

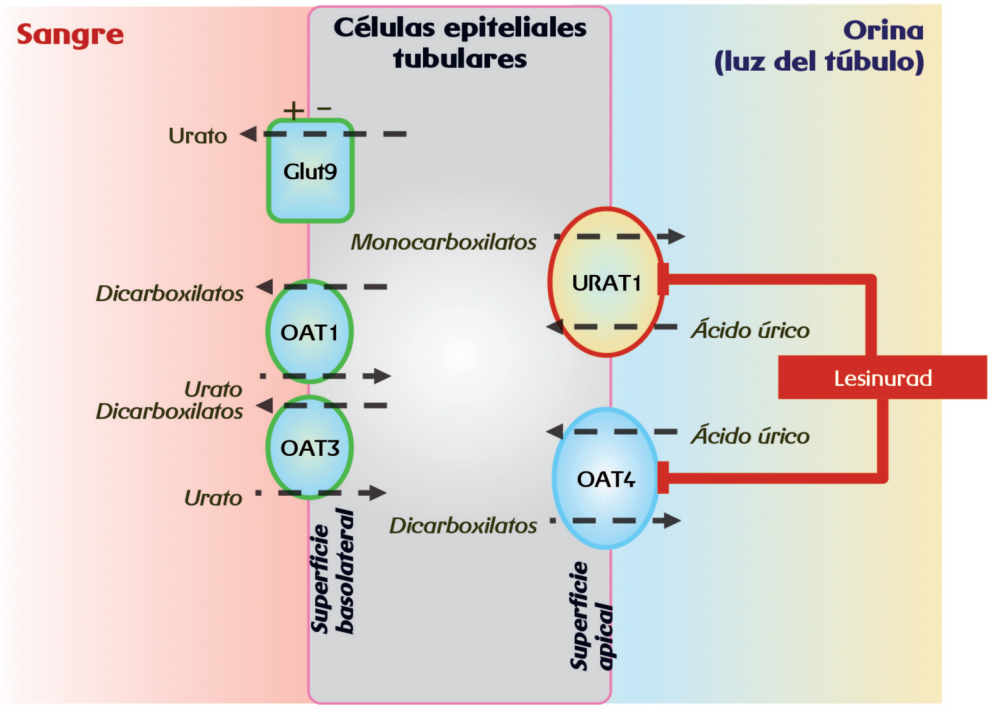
Junto a estos recursos farmacológicos clásicos, un elemento clave para mejorar el tratamiento de la hiperuricemia pasa por la educación del paciente. Es fundamental informar al paciente de la importancia de su enfermedad, aconsejar una dieta adecuada (dieta mediterránea), que se evite el consumo excesivo de carnes rojas, vísceras, marisco, alcohol, y también se debe hacer una estricta valoración del cumplimiento de estas medidas y/o del tratamiento farmacológico prescrito. Como resaltó el Dr. Bastida, *"la dieta tiene una influencia trascendental en el control de la hiperuricemia"*[17].

Limitaciones del tratamiento actual y nuevas opciones

Con todo, y según admitió, *"los recursos farmacológicos disponibles hasta hace poco tiempo para el manejo de la hiperuricemia presentan importantes limitaciones"*. Esta realidad fue puesta en evidencia por los estudios GEMA (*Gout Evaluation and Management*) y GEMA II. Se trata de estudios transversales sobre el manejo clínico de la gota llevados a cabo en España para evaluar la tasa de variabilidad en el diagnóstico y tratamiento de la gota en los departamentos de Reumatología y estimar el grado de cumplimiento de las recomendaciones EULAR como un paso clave para mejorar la calidad de la atención a los pacientes con gota.[19,20]. Los estudios GEMA y GEMA II muestran el porcentaje de pacientes con gota que, a pesar de estar siguiendo un tratamiento con un fármaco reductor de la uricemia, no logran la concentración de AUs objetivo: hasta un 57,3% de estos pacientes presentan unos valores de AUs 6 mg/dl en el GEMA I, tasa que se sitúan en el 34% en el GEMA II[18,19].

En este grupo de pacientes, que no alcanzan los objetivos de tratamiento a pesar de recibir un fármaco reductor de la uricemia, las más recientes guías de sociedades científicas de referencia aconsejan el empleo de combinaciones de uricosúricos + IXO si hay respuesta inadecuada a la monoterapia con un IXO, con la intención de actuar tanto sobre la producción como sobre la eliminación de ácido úrico[11,20-22].

Recientemente se ha ampliado el arsenal terapéutico para el manejo de la gota con la comercialización en España de lesinurad. Se trata de un inhibi-



Transportadores selectivos del túbulo contorneado proximal[1] y los objetivos del transportador de lesinurad.[2]
Glut = transportador de glucosa; OAT = transportador de aniones orgánicos; URAT = transportador de urato.

1. Keenan RT, et al. Capítulo 94. En: Firestein GS, et al. (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology (Ninth edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013;
2. Tan PK, et al. Presentado en el Congreso Anual de Reumatología de EULAR 2011. Póster THU0025.

Figura 2. Mecanismo de acción de lesinurad

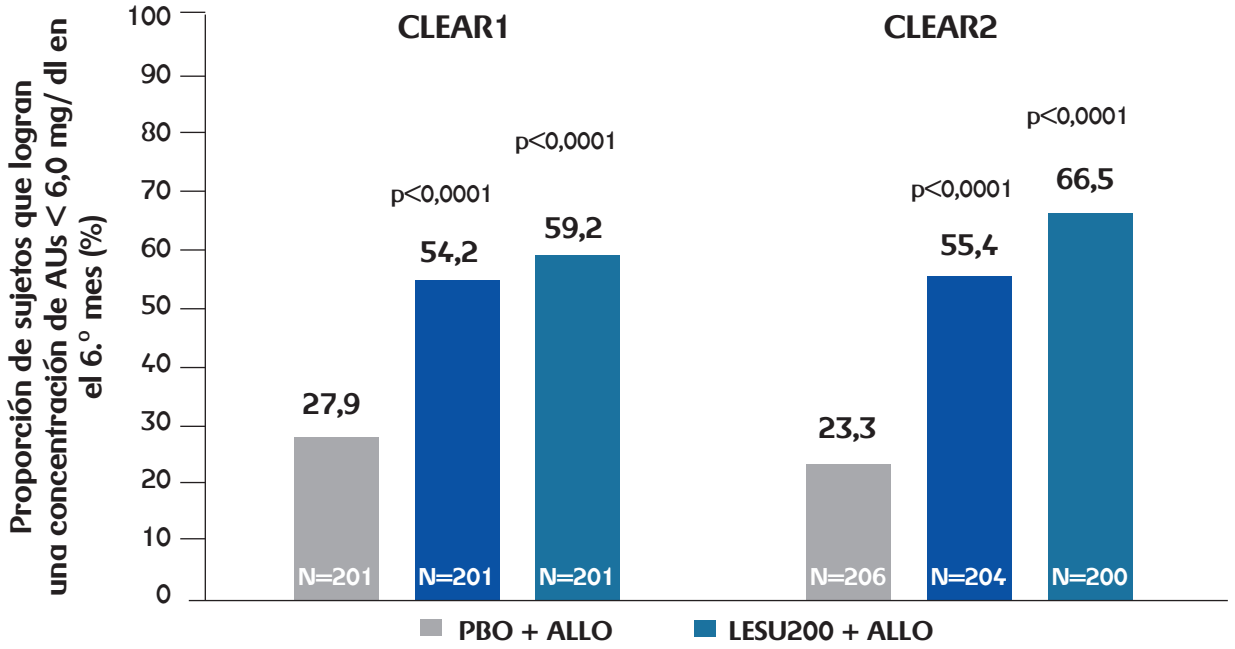
dor selectivo de la reabsorción de ácido úrico; bloquea al transportador de ácido úrico URAT1, responsable de la mayor parte de la reabsorción del ácido úrico filtrado desde la luz del túbulo renal; al inhibir el URAT1, lesinurad aumenta la excreción de ácido úrico y, por tanto, disminuye el AUs. Pero, además, este fármaco inhibe también al OAT4, un transportador de ácido úrico implicado en la hiperuricemia inducida por los diuréticos[22,23] (figura 2).

Lesinurad fue aprobado por la EMA en febrero de 2016 para el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes que padecen gota[24]. En combinación con un IXO, está indicado en adultos como tratamiento adyuvante de la hiperuricemia en pacientes con gota (con o sin tofos) y en aquellos pacientes que no han alcanzado el objetivo en las concentraciones de AUs con una dosis adecuada de un IXO en monoterapia[27]. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, síndrome de lisis tumoral o síndrome de Lesch-Nyhan, y en aquellos enfermos con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min), receptores de trasplante de riñón o pacientes en diálisis[25].

Los estudios CLEAR 1 y 2 y CRYSTAL son los ensayos pivotales fase III que han permitido la aprobación e indicaciones actuales de lesinurad (con extensiones en abierto de 12 meses). En los estudios CLEAR se comparó con alopurinol en monoterapia, mientras que en el CRYSTAL se comparó frente a febuxostat 80 mg.

Los estudios CLEAR (*Combining Lesinurad with Allopurinol in Inadequate Responders)* se desarrolla-

La proporción de sujetos que **logró la concentración de AUs objetivo < 6,0 mg/dl en el 6. mes con lesinurad** (200 mg o 400 mg) + alopurinol fue significativamente superior (~2–2,5 veces) en comparación con los sujetos tratados con alopurinol en monoterapia[1-3]



ALO = alopurinol; LESU = lesinurad; INR = imputación como no respondedores; PBO = placebo; DE = desviación estándar; AUs = ácido úrico sérico.

1. Saag KG, et al. Arthritis Rheumatol 2017;69:203–12.
2. Bardin T, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:811-20.
3. Bardin T. (Jun 2017) Lesinurad Clinical Devvelopment Programme. En: Time to control gout and make it crystal clear. Congreso Anual de Reumatología EULAR

Figura 3. Resultados de la variable principal en los estudios CLEAR

ron para dar respuesta a una necesidad de tratamiento no satisfecha en pacientes con gota que precisan una terapia adicional. CLEAR 1[26] y CLEAR 2[27] evaluaron la eficacia y seguridad de lesinurad administrado junto con alopurinol, en comparación con alopurinol en monoterapia, en sujetos con gota que no respondían de forma adecuada a alopurinol. El estudio de extensión CLEAR[28] evalúa la eficacia y seguridad a largo plazo de lesinurad administrado junto a alopurinol en sujetos que completaron los estudios principales CLEAR. Son estudios de fase III aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 12 meses de duración llevados a cabo en 138 centros en los EE. UU (CLEAR 1) y en 152 centros en Australia, Bélgica, Canadá, Francia, Alemania, Nueva Zelanda, Polonia y Sudáfrica, España, Suiza, Ucrania y EE. UU (CLEAR 2) (figura 3).

El estudio CLEAR 1 incluyó a pacientes que cumplían los criterios de ARA para el diagnóstico de gota de larga duración (11,8 años de media), con hiperuricemia (AUs 6,0 mg/dl) y dos o más ataques de gota en el año previo, que no respondían de forma adecuada a alopurinol. La mayor parte de los pacientes eran varones, con una edad media 51,9 años. No todos tenían tofos. Entre las comorbilidades más frecuentes, destacan la presencia de hipertensión arterial (67,2%), enfermedad renal leve-moderada (60%) y la hiperlipidemia (49,6%). Aproximadamente un 20% usaban diuréticos tiazídicos. La dosis media de alopurinol fue de 300 mg/día[26].

De las características clínicas de los pacientes incluidos en el CLEAR 2, destaca que tampoco todos tenían tofos, presentaban gota de larga duración

(11,5 años de media), con un ácido úrico medio en el momento basal de 6,9 mg/dl, presencia de ataques recurrentes (en el año previo una media de 6 ataques). La mayoría eran varones y una edad media 51,2 años. El perfil de comorbilidades era muy similar al del CLEAR 1.

Se observa que la proporción de sujetos que logró la concentración de AUs objetivo (< 6,0 mg/dl) en el sexto mes con lesinurad (200 mg o 400 mg) + alopurinol fue significativamente superior (~2–2,5 veces) en comparación con los sujetos tratados con alopurinol en monoterapia[26,27,29]. En concreto, en el estudio CLEAR 1 la proporción de pacientes que logran una concentración de AUs < 6,0 mg/dl en el sexto mes es del 27,9% en el grupo placebo + alopurinol, del 54,2% en el que recibió lesinurad 200 mg 1 vez al día + alipurinol y del 59,2% en el tratado con lesinurad 400 mg 1 vez al día + alopurinol (estableciéndose diferencias estadísticamente significativas; p<0,0001). Similares magnitudes se registraron en el estudio CLEAR 2, con tasa de pacientes que logran una concentración de alopurinol < 6,0 mg/dl del 23,3, 55,4 y 65,5%, respectivamente. Además, la proporción de pacientes que logró la concentración de alopurinol objetivo se mantuvo constante durante el estudio de extensión de 12 meses de duración en ambos grupos de tratamiento.

Por su parte, el estudio CRYSTAL se desarrolló para dar respuesta a una necesidad de tratamiento no satisfecha en pacientes con gota tofácea. Participaron en él un total de 141 centros de Australia, Canadá, Nueva Zelanda, Polonia, Suiza y los Estados Unidos, aleatorizándose a un total de 330 pacientes divididos en tres grupos (Grupo 1: placebo + febuxostat 80 mg; Grupo 2: lesinurad 200 mg 1 vez al día + febuxostat 80 mg; Grupo 3: lesinurad 400 mg 1 vez al día + febuxostat 80 mg). En el estudio de fase III CRYSTAL (estudio 304) se evaluó la eficacia y seguridad de administrar lesinurad junto con febuxostat, en comparación con febuxostat en monoterapia en sujetos con gota tofácea[30]. En el estudio de extensión se evaluó la eficacia y seguridad a largo plazo[31].

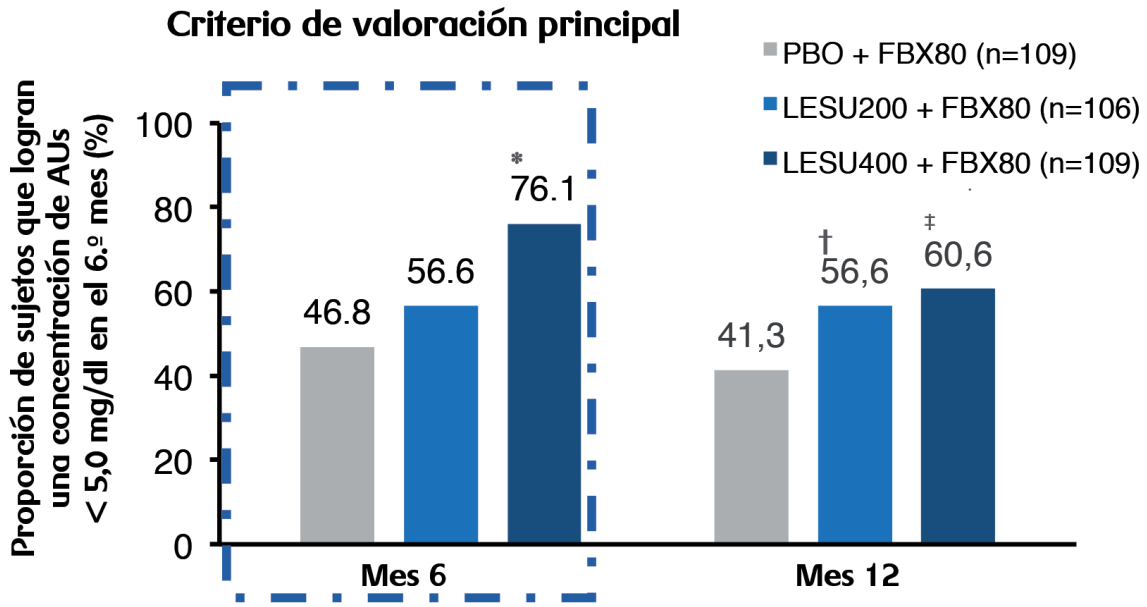
La proporción de pacientes que logran una concentración de AUs <5,0 mg/dl en los meses 6 y 12 es mayor cuando se administran conjuntamente lesinurad + febuxostat. Un número mayor de sujetos lograron una concentración de AUs < 5,0 mg/dl en el sexto mes con lesinurad 200 mg + febuxostat en comparación con febuxostat en monoterapia, aunque no se alcanzó una significación estadística. En el grupo de pacientes que partían de unos niveles basales de AUs más elevados se observó un mayor efecto del tratamiento combinado[32]. Al cabo de 12 meses, como se comprueba en el estudio de extensión, se sigue manteniendo la tendencia favorable en el grupo de lesinurad + febuxostat en cuanto a la proporción de pacientes que alcanzan el valor de AUs diana[33] (figura 4).

También resulta especialmente destacable, según indicó el Dr. Bastida, *"el impacto del tratamiento con lesinurad + febuxostat en la resolución de los tofos en el mes 12"*. Así, una mayor proporción de sujetos tratados con lesinurad + febuxostat lograron una resolución completa de al menos un tofo objetivo, en comparación con febuxostat en monoterapia, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Respecto a la variación porcentual en la suma de las áreas de todos los tofos objetivos (MM2), en el mes 12 ambas dosis de lesinurad administradas en combinación con febuxostat se asociaron con una reducción significativa del área total de tofos objetivo respecto al inicio del estudio, en comparación con febuxostat en monoterapia[33] (figura 4).

Los análisis de seguridad revelan que lesinurad 200 mg/día en combinación con un IXO no incrementa los eventos adversos renales, cardiovasculares u otro tipo de eventos en comparación con el IXO en monoterapia, excepto las elevaciones de creatinina. En la exposición a largo plazo (estudios centrales y extensiones) el perfil de seguridad fue consistente con lo observado en los estudios centrales, sin identificar problemas de seguridad nuevos[32,33].

Proporción de sujetos que logran una concentración de AUs < 5,0 mg/dl en los meses 6 y 12

Un número mayor de sujetos lograron una concentración de AUs < 5,0 mg/dl en el 6º. mes con lesinurad 200 mg + febuxostat en comparación con febuxostat en monoterapia, aunque no se alcanzó una significación estadística
En este grupo se observó un mayor efecto del tratamiento en el resto de evaluaciones



*p<0,0001 en comparación con PBO + FBX tras realizar el ajuste respecto a la multiplicidad; †p<0,01; ‡p<0,0001 PBO + FBX sin ajuste respecto a la multiplicidad.
FBX = febuxostat; ITT = población por intención de tratar; LESU = lesinurad; INR = imputación como no respondedores; PBO = placebo; AUs = ácido úrico sérico.

Dalbeth N, et al. Arthritis Rheumatol 2017.69;1903-1913

Figura 4. Resultados del estudio CRYSTAL

Mensajes a recordar

Como recomendaciones y advertencias finales, el Dr. José Carlos Bastida recordó algunas ideas a tener en cuenta:

- La dosis de lesinurad es dosis única y corresponde a 200 mg de lesinurad.
- Los comprimidos deben administrarse de forma conjunta y al mismo tiempo que la dosis matutina de un IXO, y se deben tomar por la mañana con alimentos y agua.
- En caso de interrumpir el tratamiento con el IXO, debe interrumpirse el tratamiento con lesinurad 200 mg.
- Hay que informar al paciente de que el incumplimiento puede aumentar el riesgo de acontecimientos renales
- Es importante indicar a los pacientes que permanezcan bien hidratados; antes de iniciar el tratamiento se debe evaluar la función renal y posteriormente monitorizarla.
- Una vez establecido el tratamiento, puede revisarse el AUs a las 4 semanas para controlar los niveles de AU alcanzados y comprobar que son los objetivos deseados
- Al principio del tratamiento se recomienda la profilaxis de las crisis de gota con colchicina o AINEs durante un mínimo de 5 meses.

Referencias bibliográficas

1. Rock KL, Kataoka H, Lai JJ. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. Nat Rev Rheumatol. 2013;9(1):13-23.
2. Keenan RT, Nowatzky J, Pillinger MH. Etiology and pathogenesis of hyperuricemia and gout. En: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology (9th edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. pp. 1533-1553.
3. Terkeltaub R, Edwards NL. Capítulo 1. En: Terkeltaub R, Edwards NL (eds). Gout: Diagnosis and management of gouty arthritis and hyperuricemia (Third edition). Oklahoma: Professional Communications, Inc, 2013.
4. Enomoto A, Endou H. Roles of organic anion transporters (OATs) and a urate transporter (URAT1) in the pathophysiology of human disease. Clin Exp Nephrol. 2005;9(3):195-205.
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(6887):447-452.
6. Riches PL. Genetics of gout. En: Terkeltaub R (ed). Gout and other crystal arthropathies (First edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.
7. Augustin R, Carayannopoulos MO, Dowd LO, Phay JE, Moley JF, Moley KH. Identification and characterization of human glucose transporter-like protein-9 (GLUT9): Alternative splicing alters trafficking. J Biol Chem. 2004;279(16):16229-16236.
8. Mikuls TR, et al. Antihyperuricemic Agents. En: Firestein GS, et al (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology (Ninth edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013.
9. Dalbeth N, Merriman T. Crystal ball gazing: New therapeutic targets for hyperuricaemia and gout. Rheumatology. 2009;48(3):222-226.
10. Pascual E, Silvera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. Ann Rheum Dis. 2007;66(8):1056-1058.
11. García MJ (dir.). Guía de práctica clínica para el manejo de la gota. Sociedad Española de Reumatología [internet]. 2013. [Citado 18 Jul 2019]. Disponible en: http://www.ser.es/guia-de-manejo-de-la-gota/
12. Dalbeth N, Stamp LK. Xanthine oxidase inhibitor treatment of hyperuricemia. En: Terkeltaub R (ed). Gout and other crystal arthropathies (First edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.
13. Ficha Técnica Adenuric®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Citado 18 Jul 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/08447001IP/FT_08447001IP.pdf
14. Adenuric®. European public assessment report (EPAR). EMEA/H/C/000777 [Internet]. European Medicines Agency (EMA). [Citado 18 Jul 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adenuric
15. Terkeltaub R, Edwards NL. Capítulo 7. En: Terkeltaub R, Edwards NL (eds). Gout: Diagnosis and Management of Gouty Arthritis and Hyperuricemia (Third edition). Oklahoma: Professional Communications, Inc, 2013.
16. Lioté F, Terkeltaub R. Overview of gout therapy strategy and targets and management of refractory disease. En: Terkeltaub R (ed). Gout and other crystal arthropathies (First edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.
17. Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum. 2005;52(1):283-289.
18. Pérez-Ruiz F, Carmona L, Yébenes MJ, Pascual E, de Miguel E, Ureña I, et al. An audit of the variability of diagnosis and management of gout in the rheumatology setting: The gout evaluation and management study. J Clin Rheumatol. 2011;17(7):349-355.
19. Pérez Ruiz F, Sánchez-Piedra CA, Sánchez-Costa JT, Andrés M, Díaz-Torne C, Jiménez-Palop M. Improvement in diagnosis and treat-to-target management of hyperuricemia in gout: Results from the GEMA-2 transversal study on practice. Rheumatol Ther. 2018;5(1):243-253.
20. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):29-42.

21. *Khanna D, FitzGerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh M, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part I: Systematic non-pharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis Care Res. 2012; 64(10): 1431-1446.*

22. *Neogi T. Gout. N Engl J Med. 2011;364(5):443-452.*

23. *Tan PK, Hyndman D, Liu S, Quart BD, Miner JN. Lesinurad (RDEA594), a novel investigational uricosuric agent for hiperuricemia and gout, blocks transport of uric acid induced by hydrochlorotiazide. Poster presented at the 11th European League Against Rheumatims (EULAR) Annual European Congress of Rheumatology, 25-28 May, 2011; London, UK.*

24. *Zurampic® European public assessment report (EPAR). EMA/6459/2016 [Internet]. European Medicines Agency (EMA). [Citado 05 Jul 2019]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003932/human_med_001963.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.*

25. *Ficha técnica Zurampic®. [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Citado 18 Jul 2019]. Disponible en: https:// cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151080003/FT_1151080003.html*

26. *Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopicko J, Fung M, Bhakta N, Adler S, et al. Lesinurad combined with allopurinol: A randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with an inadequate response to standard-of-care allopurinol (a US-Based Study). Arthritis Rheumatol. 2017;69(1):203-212.*

27. *Bardin T, Keenan RT, Khanna PP, Kopicko J, Fung M, Bhakta N, et al. Lesinurad in combination with allopurinol: A randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). Ann Rheum Dis. 2017;76(5):811-820.*

28. *Lesinurad and allopurinol combination extension study in Gout [Internet]. NCT01808131. [Citado 18 Jul 2019]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01808131*

29. *Bardin T. Lesinurad Clinical Development Programme. En: Time to control gout and make it crystal clear. [Internet]. Symposium at the 15th European League Against Rheumatims (EULAR) Annual European Congress of Rheumatology. 14-17 Jun, 2017; Madrid. [Citado 18 Jul 2019]. Disponible en: https://emj.european-medical-group.com/wp-content/uploads/sites/2/2018/02/Time-To-Control-Gout-and-Make-It-Crystal-Clear.pdf*

30. *Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, Khanna D, Kopicko J, Bhakta N, et al. Lesinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in combination with febuxostat in patients with tophaceous gout: Findings of a phase III clinical trial. Arthritis Rheumatol. 2017;69(9):1903-1913.*

31. *Dalbeth N, et al. Efficacy and safety in patients with tophaceous gout receiving lesinurad and febuxostat combination therapy: Interim analysis of an extension study. Poster presented at the ACR/ARHP Annual Meeting. 6-11 Nov 2015; San Francisco, CA.*

ABORDAJE DE LA GOTA EN EL PACIENTE RENAL

Nicolás Roberto Robles Pérez-Monteoliva. *Nefrólogo. Hospital Universitario de Badajoz*

Los pacientes con gota padecen con frecuencia otras enfermedades concomitantes. En un análisis transversal de los datos de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), recopilados entre los años 2007 y 2008, se comparó la prevalencia de las enfermedades concomitantes entre pacientes con y sin hiperuricemia y gota, evidenciándose que la hipertensión, la enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 2, la obesidad y la diabetes eran las enfermedades más habitualmente presentes en las personas con gota[1].

En el caso concreto de la enfermedad renal, como destacó el Dr. Roberto Robles, *"numerosos estudios han confirmado, de forma coincidente, que un nivel elevado de ácido úrico sérico (AUs) es predictor del desarrollo de ERC"*[2].

Tratando de entender las posibles relaciones entre hiperuricemia y enfermedad renal crónica, según postula Moe y cols.[3], pueden existir tres vías patológicas implicadas. Por un lado, se sabe que siempre que hay enfermedad renal se documenta un aumento del ácido úrico; por otro, también se reconoce que la presencia de habituales condiciones comórbidas (como la obesidad, la hipertensión arterial,...) se asocian tanto con la hiperuricemia como con el desarrollo de ERC; y, finalmente, existen algunas evidencias que muestran como el aumento del ácido úrico por sí mismo puede dar lugar a la aparición de ERC[3] (figura 1).

Independientemente de estas hipótesis fisiopatológicas, la evidencia clínica revela que cuanto mayor es la insuficiencia renal mayor es el porcentaje de pacientes que van a sufrir gota[4]. De la misma forma,

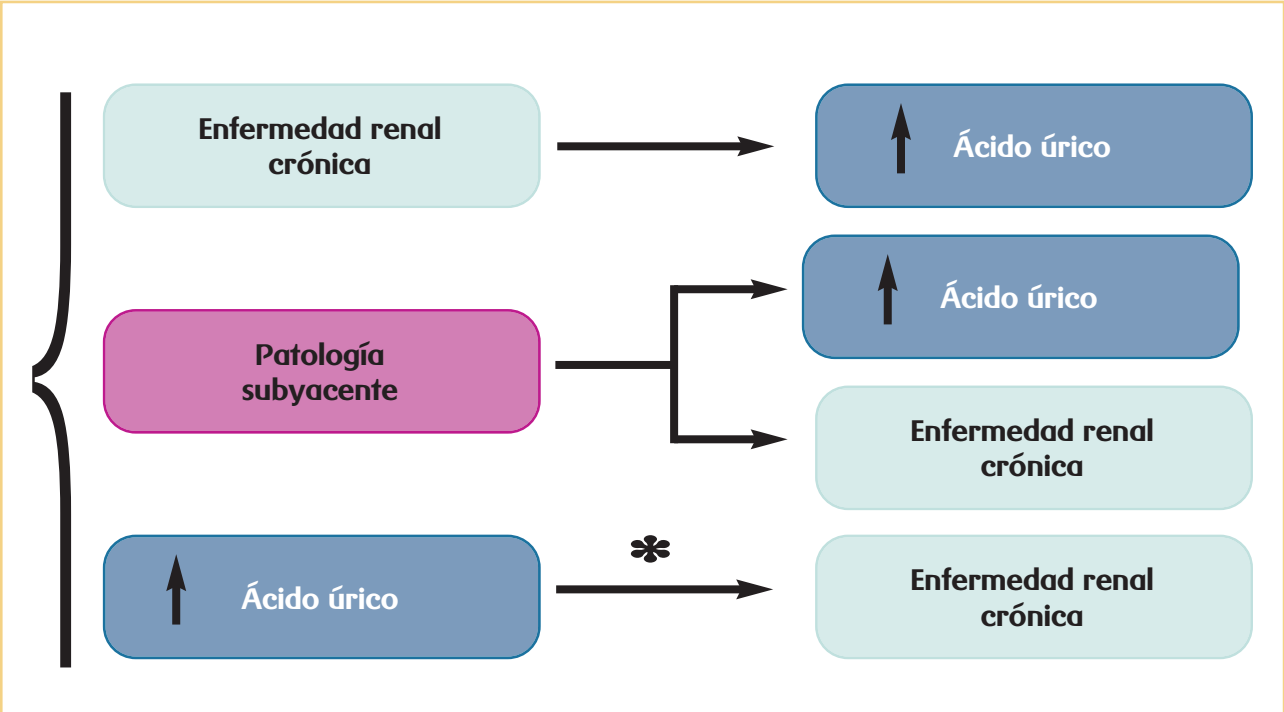


Figura 1. Asociación entre hiperuricemia y enfermedad renal crónica

se ha confirmado que el riesgo de padecer ERC en pacientes con gota aumenta con concentraciones elevadas de AUs; en concreto, estudios de Krishnan y cols[5]. revelan que los pacientes con gota con una concentración de AUs > 7,0 mg/dl (416 mol/l; n=1204) presentaron un riesgo un 43% mayor de padecer enfermedad renal que los pacientes con concentraciones inferiores de AUs (n=912). Y lo que es peor, según palabras del Dr. Robles, *"también se ha confirmado que una persona con una edad superior a 55 años, insuficiencia renal y, además, con gota tiene un riesgo aumentado de fallecer precozmente (riesgo un 30% superior de morir en comparación con personas que no tienen gota)"*. Esto, junto a la evidencia de que la hiperuricemia (6,8 mg/dl) en pacientes con gota está asociada a enfermedad cardiovascular y renal, *"convierte el control de la gota en un objetivo terapéutico fundamental"*, afirmó el ponente[6].

Opciones terapéuticas

Partiendo de esta realidad, se hace necesaria la adopción de medidas terapéuticas óptimas en estos casos. Las opciones de tratamiento para una crisis aguda de gota tienen como objetivo el alivio del dolor intenso y la reducción de la inflamación; no tienen ningún efecto sobre las causas subyacentes de la gota. Los principales agentes utilizados en el tratamiento agudo de la gota son fármacos no esteroideos antiinflamatorios, colchicina y corticosteroides. *"Estos tratamientos farmacológicos pueden ser muy eficaces; sin embargo, su uso puede verse limitado por efectos secundarios frecuentes e interacciones farmacológicas. Ninguno es apropiado para un uso continuado"*, afirmó el Dr. Robles, quien demandó *"precaución con el empleo de AINEs o COXIBs en enfermedad ulcerosa, hemorragia gastrointestinal, asma producida por AINE o insuficiencia renal, así como con el uso de colchicina en casos de insuficiencia renal o hepatobiliar y con el empleo continuado de corticosteroides"*.

En cuanto a los fármacos que se emplean en el manejo crónico de la hiperuricemia, generalmente presentan algunas limitaciones en personas con ERC. No hay datos sobre el tratamiento de alopurinol en pacientes con insuficiencia renal, aunque las guías suelen recomendar ajuste de dosis por un aumento teórico del riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Se inicia tratamiento con dosis de 100 mg cada día o menores y se aumenta la dosis de alopurinol muy lentamente con monitorizaciones frecuentes. Se ha demostrado que dosis más pequeñas de alopurinol en pacientes con insuficiencia renal obtienen un peor control de la uricemia y de la gota[7].

Febuxostat es más potente que alopurinol como inhibidor de la xantina oxidasa. Principalmente se elimina por las vías hepática y renal. El efecto es precoz, consiguiendo efecto terapéutico estable a las dos semanas. Además, no es necesario el ajuste de dosis en pacientes ancianos, con insuficiencia hepática leve o con insuficiencia renal leve o moderada. Sin embargo, la eficacia y seguridad de febuxostat no han sido evaluadas en profundidad en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min)[8,9]. En el estudio CONFIRMS, se demuestra que la dosis de 80 mg de febuxostat fue mucho más eficaz que alopurinol, independientemente de la función renal de los pacientes[10]. En cualquier caso, como advirtió el Dr. Robles, *"aún no se ha logrado demostrar claramente que el empleo de febuxostat mejore la progresión de la enfermedad renal, lo que unido a la aparición de estudios que apuntaban el posible incremento de riesgo cardiovascular asociado a este tratamiento ha reducido las expectativas que teníamos con este fármaco"*[11].

Según se recoge en ficha técnica[8], febuxostat no se recomienda en pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca congestiva y en pacientes que están en tratamiento con mercaptopurina o azatioprina (al igual que el alopurinol). Además, debe administrarse con precaución en pacientes en tratamiento con teofilina, en personas con trastornos tiroi-

deos, con insuficiencia hepática moderada o con alergia al alopurinol. En cambio, febuxostat puede utilizarse sin problemas en insuficiencia renal (requiere ajuste de dosis si FG < 60 ml/min).

De los uricosúricos, en España tan sólo está disponible la benzbromarona, que *"plantea problemas de seguridad (toxicidad hepática grave) y su disponibilidad es limitada (tan solo de diagnóstico hospitalario)"*, recordó el experto del Hospital Universitario de Badajoz[12,13]. Se administra a dosis de 50-200 mg/día. Está indicada en pacientes con gota severa (poliarticular o tofácea) que no responden o que no toleran el tratamiento con alopurinol. Es de diagnóstico hospitalario, y para iniciarla se precisa un médico especialista en Reumatología o Nefrología; también se requiere visado de inspección. Se asocia a algunos efectos adversos importantes, como la hepatotoxicidad y la litiasis; se recomienda aumentar ingesta de líquidos y alcalinizar orina en caso de pacientes en riesgo.

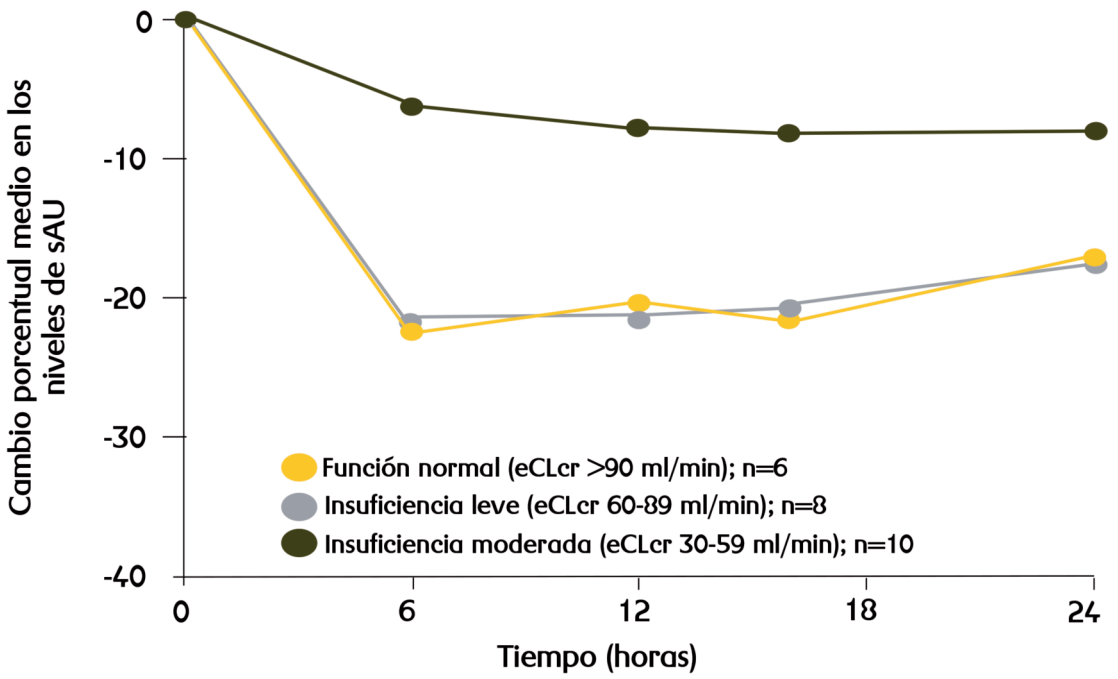
Nuevas esperanzas: lesinurad

En este contexto, y como admitió el Dr. Roberto Robles, *"la reciente aparición de lesinurad viene a superar muchas de las limitaciones de los fármacos convencionales de elección hasta el momento"*. Se trata de un inhibidor selectivo de la reabsorción del ácido úrico[14,15]. Su efecto farmacológico principal se debe a la inhibición de URAT1[14], mientras que la inhibición de OAT4 puede aportar un beneficio adicional en pacientes que usan diuréticos tiazídicos[16,17].

En pacientes con ERC lesinurad se puede emplear sin problema, siempre y cuando sea ERC leve-mode-

¿Lesinurad se puede iniciar en pacientes con ERC?

La actividad reductora de AUs de lesinurad 200 mg se ve atenuada en pacientes con insuficiencia renal moderada[2]



1. Ficha técnica de Zurampic [prospecto] 2016. Disponible en:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003932/WC500203066.pdf http
2. Gillen M, et al. Drug Des Dev Ther. 2016;10:3555-3562.

Figura 2. Administración de lesinurad en pacientes con ERC

rada. Como resumió el ponente, *"no se necesita un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (eCLcr > 30 ml/min), pero no debe iniciarse cuando la eCLcr es < 30 ml/min y debe interrumpirse cuando el eCLcr se mantiene en < 30 ml/min"*[18,19]. Entre 30 y 45 ml/min hay que utilizarlo con precaución (seguir ficha técnica).

Como principales propiedades farmacodinámicas/farmacinéticas[18], lesinurad se elimina a través de la orina y el metabolismo hepático (a través, fundamentalmente, del citocromo CYP2C9). Debe utilizarse con precaución en metabolizadores lentos, ya que en estas personas puede que aumente la exposición al fármaco. La eliminación renal es rápida. En total, > 60% de la dosis se elimina en la orina, y un 30% de la dosis se excreta inalterada. La semivida de lesinurad es de ~5 horas. A diferencia de benzbromarona, lesinurad no induce hepatotoxicidad mitocondrial[20,21].

La seguridad renal de lesinurad ha sido testada tanto en el estudio CLEAR 1[22] como en el CLEAR 2[23]. Los análisis de seguridad renal en el CLEAR I indican que los efectos adversos relacionados con el fármaco ocurrieron en un 3,5%, 4,0% y 10,0% de los grupos de alopurinol solo, lesinurad 200 mg más alopurinol y lesinurad 400 mg más alopurinol, respectivamente. Se notificó un caso de insuficiencia renal en un paciente (0,5%) del grupo de lesinurad 400 mg más alopurinol. Se documentaron cálculos renales en un 2,0%, 1,0% y 2,5% de los pacientes, respectivamente. Las elevaciones de creatinina en suero 1,5 veces los niveles basales ocurrieron en un 1,0%, 6,0% y 15,9% de pacientes, respectivamente; fueron transitorias y reversibles durante el estudio en la mayoría de los casos, y la mayor parte se resolvió antes de la siguiente evaluación. Ya en el CLEAR 2 no se documenta ningún caso de nefrolitiasis con la dosis habitual de lesinurad (200 mg/día), ni tampoco fracaso renal agudo.

Estas evidencias se han reproducido en el estudio CRYSTAL[24], donde se determina que el perfil de seguridad fue generalmente comparable con la combina-

Overall summary of treatment-emergent adverse events and renal-related adverse events (safety population)*

Adverse event category	Placebo plus febuxostat (n = 109)	Lesinurad 200 mg plus febuxostat (n = 106)	Lesinurad 400 mg plus febuxostat (n = 109)
Any TEAE	79 (72.5)	87 (82.1)	90 (82.6)
Any TEAE with RCTC toxicity of grade 3 or 4	13 (11.9)	11 (10.4)	11 (10.1)
Any TEAE possibly related to randomized study medication	22 (20.2)	25 (23.6)	28 (25.7)
Any serious TEAE	10 (9.2)	6 (5.7)	9 (8.3)
Any fatal TEAE	0	1 (0.9)	1 (0.9)
Any TEAE leading to discontinuation of randomized study medication	9 (8.3)	9 (8.5)	15 (13.8)
Any TEAE leading to study withdrawal	4 (3.7)	7 (6.6)	7 (6.4)
Renal-related AEs			
Any renal-related AEs	6 (5.5)	9 (8.5)	11 (10.1)
Serious renal-related AEs	1 (0.9)	0 (0)	2 (1.8)
Acute renal failure	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Chronic renal failure	0	0	1 (0.9)
Kidney stones	4 (3.7)	1 (0.9)	2 (1.8)
Serum creatinine elevation			
≥1.5 times baseline†	3 (2.8)	5 (4.7)	11 (10.1)
Cases unresolved at last study visit†‡	0	1	1
≥2.0 times baseline	0 (0)	3 (2.8)	6 (5.5)
Cases unresolved at last study visit‡	0	1	1

* Values are the number (%). TEAE = treatment-emergent adverse event; RCTC = Rheumatology Common Toxicity Criteria.
† All ≥2.0 times baseline elevations were captured in the ≥1.5 times baseline elevations group.
‡ Serum creatinine resolution was defined as return of an elevated serum creatinine level to ≤1.2 times baseline.

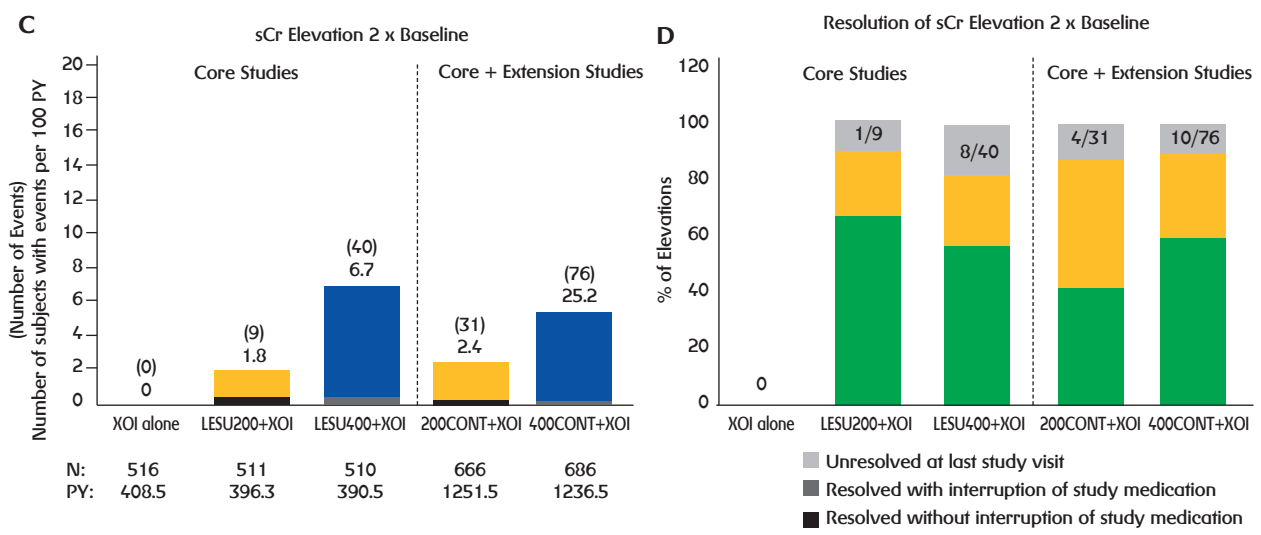
Figura 3. Efectos adversos asociados al tratamiento y seguridad renal

ción que con febuxostat solo, excepto por la presencia de tasas más altas de elevaciones en el nivel de creatinina sérica, predominantemente reversibles y particularmente con lesinurad 400 mg[24] (figura 3).

Para confirmar estos hallazgos, se ha efectuado una evaluación conjunta de datos de seguridad agrupados de tres ensayos de 12 meses, de fase III, con LESU 200 y 400 mg/día combinados con un inhibidor de la xantina oxidasa (LESU200 + XOI y LESU400 + XOI), y dos estudios de extensión de 12 meses[25]. Como resaltó el Dr. Roberto Robles, *"a la dosis aprobada de 200 mg/día de lesinurad combinado con un IXO, no se documenta incremento de los eventos renales, cardiovasculares u otros eventos adversos en comparación con el IXO solo, excepto por las elevaciones de creatinina sérica. Con la exposición prolongada, evaluada en los estudios de extensión, el perfil de seguridad es consistente con el observado en los estudios pivotales, y no se identifican nuevos problemas de seguridad"*. Además, el análisis pormenorizado de las elevaciones de creatinina sérica (1,5 o duplicación) muestra como generalmente éstas son leves, transitorias, se resuelven fácilmente y afectan a un número escaso de pacientes que reciben lesinurad 200 mg[25] (figura 4); en cualquier caso, como puntualizó el ponente, *"incluso en aquellos casos que se registra duplicación de la creatinina, sea interrumpiendo o no el uso de lesinurad, se logra recuperar la función renal de los pacientes. Por lo tanto, es algo que no debería preocuparnos en exceso"*.

Respecto al tiempo medio que transcurre hasta la resolución de elevaciones de creatinina sérica con la administración de lesinurad, el conferenciante recomendó *"tener paciencia, monitorizar la función renal y esperar más de un mes para empezar a apreciar de forma significativa la regresión de las elevaciones de creatinina"*[18].

En cuanto a la incidencia de cálculos renales con el uso de lesinurad, el experto reiteró *"los buenos resultados obtenidos, evidenciándose un cierto efecto protector"*. El análisis de datos agregados de los estudios CLEAR y CRYSTAL, en relación con efecto adverso emergente durante el tratamiento, indica una tasa



Exposure-adjusted rates of serum creatinine 1.5 x baseline (A) and 2.0 x baseline (C) and resolution of the elevations (B and D, respectively) in the core and core + extension studies. LESU200/400: lesinurad 200 mg/400 mg; PY: person-years; sCr: serum creatinine; XOI: santhine oxidase inhibitor.

Figura 4. Evaluación de las elevaciones de creatinina con lesinurad

de litiasis del 1,7% con placebo + IXO, del 2,5% con lesinurad 400 mg + IXO y únicamente del 0,6% con lesinurad 200 mg + IXO. No se documenta ningún caso de efecto adverso grave con la dosis recomendada de lesinurad.

Ya en el análisis *post hoc* de los pacientes tratados con diuréticos al inicio del estudio (CLEAR 1 y 2, donde 221 pacientes recibían diuréticos), se concluye que lesinurad en combinación con alopurinol incrementa significativamente la proporción de pacientes que alcanzan el objetivo terapéutico. La tasa de respuesta fue mayor en pacientes que estaban en tratamiento con diuréticos tipo tiazida, indicando que lesinurad es eficaz y bien tolerado incluso en pacientes en tratamiento para comorbilidades[26].

Como conclusiones y mensajes principales de su conferencia, el Dr. Roberto Robles apuntó cinco ideas básicas:

1. La hiperuricemia es una causa y una complicación frecuente de la enfermedad renal.
2. La presencia de enfermedad renal puede limitar el uso de algunos agentes terapéuticos hipouricemiantes.
3. Lesinurad puede usarse sin reducción de dosis hasta el estadio IV KDIGO (FG < 30 ml/min).
4. El riesgo de alteraciones de la función renal asociado al uso de lesinurad es pequeño y generalmente reversible.
5. Hasta ahora no se ha detectado aumento de litiasis renal con lesinurad.

Referencias bibliográficas

1. *Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. Am J Med. 2012;125(7):679-687.*
2. *Johnson RJ1, Nakagawa T, Jalal D, Sánchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: Which is chasing which? Nephrol Dial Transplant. 2013;28(9):2221-2228.*
3. *Moe, OW. Posing the question again: Does chronic uric acid nephropathy exist? J Am Soc Nephrol. 2010;21(3):395-397.*
4. *Mohammed E, Browne LD, Kumar A, Adeeb F, Fraser AD, Stack AG. Prevalence and treatment of gout among patients with chronic kidney disease in the Irish health system: A national study. PLoS ONE. 2019;14(1): e0210487.*
5. *Krishnan E, Akhras KS, Sharma H, Marynchenko M, Wu E, Tawk RH, et al. Serum urate and incidence of kidney disease among veterans with gout. J Rheumatol. 2013;40(7):1166-1172.*
6. *Jaffe DH, Klein AB, Benis A, Flores NM, Gabay H, Morlock R, et al. Incident gout and chronic kidney disease: Healthcare utilization and survival. BMC (2019);3:Art. Nber.11.*
7. *Dalbeth N, Kumar S, Stamp L, Gow P. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. J Rheumatol. 2006;33(8):1646-1650.*
8. *Ficha Técnica Adenuric®. Ficha Técnica Adenuric®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Citado 18 Jul 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/08447001IP/FT_08447001IP.pdf*
9. *Elion GB. Enzymatic and metabolic studies with allopurinol. Ann Rheum Dis. 1966;25(6): 608-614.*
10. *Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: The CONFIRMS trial. Arthritis Res Ther. 2010;12(2):Art. Nber. 63.*
11. *Pisano A, Cernaro V, Gembillo G, D'Arrigo G, Buemi M, Bolignano D. Xanthine oxidase inhibitors for improving renal function in chronic kidney disease patients: An updated systematic review and meta-analysis. Int J Mol Sci. 2017; 18(11):Art. Nber. 2283.*
12. *Mikuls TR, et al. Antihyperuricemic agents. En: Firestein GS, et al. (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology (Ninth edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013.*
13. *Perez-Ruiz F, et al. Uricosuric therapy of hyperuricemia in gout. En: Terkeltaub R (ed). Gout and Other Crystal*

Arthropathies (First edition). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.

14. *Fleischmann R, Kerr B, Yeh LT, Suster M, Shen Z, Polvent E, et al. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and tolerability evaluation of concomitant administration of lesinurad and febuxostat in gout patients with hyperuricaemia. Rheumatology (Oxford). 2014;53(12): 2167-2174.*
15. *Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):29-42.*
16. *Hagos Y, Bahn A, Vormfelde SV, Brockmöller J, Burckhardt G. Torasemide Transport by organic anion transporters contributes to hyperuricemia. J Am Soc Nephrol. 2007;18(12):3101-3109.*
17. *Tan PK, Hyndman D, Liu S, Quart BD, Miner JN. Lesinurad (RDEA594), a novel investigational uricosuric agent for hiperuricemia and gout, blocks transport of uric acid induced by hydrochlorotiazide. Poster presented at the 11th European League Against Rheumatims (EULAR) Annual European Congress of Rheumatology, 25-28 May, 2011; London, UK.*
18. *Ficha técnica Zurampic®. [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Citado 18 Jul 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/ ≤cima/dochtml/ft/1151080003/FT_1151080003.html*
19. *Gillen M, Valdez S, Zhou D, Kerr B, Lee CA, Shen Z. Effects of renal function on pharmacokinetics and pharmacodynamics of lesinurad in adult volunteers. Drug Des Devel Ther. 2016;10:3555-3562.*
20. *Miner J, Tan PK, Hyndman D, Liu S, Iverson C, Nanavati P, et al. Lesinurad, a novel, oral compound for gout, acts to decrease serum uric acid through inhibition of urate transporters in the kidney. Arthritis Res Ther. 2016 Oct 3;18(1):Art. Nber. 214.*
21. *Kaufmann P, Török M, Hänni A, Roberts P, Gasser R, Krähenbühl S. Mechanisms of benzarone and benzbromarone-induced hepatic toxicity. Hepatology. 2005;41(4):925-935.*
22. *Saag KC, Fitz-Patrick D, Kopicko J, Fung M, Bhakta N, Adler S, et al. Lesinurad combined with allopurinol: A randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout patients with an inadequate response to standardof- care allopurinol (a US-based study). Arthritis Rheumatol. 2017;69(1):203-212.*
23. *Bardin T, Keenan RT, Khanna PP, Kopicko J, Fung M, Bhakta N, et al. Lesinurad in combination with allopurinol: A randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). Ann Rheum Dis. 2017;76(5):811-820.*
24. *Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, Khanna D, Kopicko J, Bhakta N, et al. Lesinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in combination with febuxostat in patients with tophaceous gout: Findings of a phase III clinical trial. Arthritis Rheumatol. 2017;69(9):1903-1913.*
25. *Terkeltaub R, Saag KG, Goldfarb DS, Baumgartner S, Schechter BM, Valiyil R, et al. Integrated safety studies of the urate reabsorption inhibitor lesinurad in treatment of gout. Rheumatology (Oxford). 2019;58(1):61-69.*
26. *van der Heijde D, et al. Common language description of the term rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) for use in communication with the lay public, healthcare providers and other stakeholders endorsed by the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR). Annals of the Rheumatic Diseases. 2018;doi:10.1136/annrheumdis-2017-212565.*

ABORDAJE DE LA GOTA EN EL PACIENTE CARDIOVASCULAR

Antonio Torres Villamor. *Médico de Familia. Centro de Salud Arroyo de la Media Legua. Madrid*

Según declaró al inicio de su conferencia el Dr. Antonio Torres, *"la evidencia disponible es compatible con la hipótesis de que la gota es un factor patogénico para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares o con repercusión cardiovascular, teniendo una especial incidencia en la hipertensión arterial, el síndrome metabólico, la arteriosclerosis la dislipemia y la enfermedad renal. Todo ello va a tener unas graves repercusiones patológicas para el sistema vascular (ictus, infarto,…)"*; por lo tanto, *"no cabe duda que la gota es una alteración que va a generar un importante daño cardiovascular"*[1,2].

La inflamación intrínseca y el estrés oxidativo son los principales factores del huésped que van a hacer que una persona con hiperuricemia desarrolle o no patología cardiovascular. Son los principales determinantes de que las concentraciones séricas elevadas de ácido úrico sean inocuas o promuevan situaciones patológicas, incluso en ausencia de la formación de cristales de ácido úrico. Hay implicados factores genéticos, pero también epigenéticos, que están implicados en el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares de la gota[3].

El metabolismo de las purinas no produce exclusivamente gota ni acaba con la degradación de las purinas, sino que también es un productor de radicales libres gracias a la intervención de la xantino oxidasa. Estos radicales libres tienen la capacidad de estimular y combinarse con el superóxido, con la mieloperoxidasa o con la peroxidasa nítrica. En definitiva, como explicó el ponente, *"estamos cambiando una condición metabólica vascular, que va a terminar alterando el metabolismo natural del endotelio"*.

Profundizando en la patogenia de este proceso, el Dr. Torres señaló que *"el ácido úrico puede provocar disfunción endotelial al ejercer efectos antiproliferativos sobre el endotelio, así como puede disminuir la producción de óxido nítrico"*. Así, se producen, básicamente, dos consecuencias importantes: 1) una superoxidación de las lipoproteínas y 2) una reducción de la disponibilidad de uno de los vasodilatadores naturales más potentes que tiene el organismo (como es el óxido nítrico), impidiendo la vasodilatación dependiente del endotelio e induciendo daño endotelial.

Junto a esto, se sabe que los cristales de ácido úrico permanecen en el líquido sinovial durante el período intercrítico, causando inflamación persistente

de bajo grado; así se ha puesto de relieve en estudios con resonancia magnética y ecografía, que revelan la presencia de inflamación subclínica en las articulaciones durante el período que transcurre entre crisis de gota. Debido a esta infamación, se mantiene el desarrollo de una serie de estímulos que producen daño tanto a nivel renal como endotelial. Todo ello, como aclaró el Dr. Antonio Torres, *"hace necesario el diagnóstico temprano de la gota; el médico de Familia debe hacer una búsqueda activa de los depósitos de ácido úrico en las articulaciones diana de los pacientes de riesgo; en este propósito, y a falta de poder emplear resonancia magnética de rutina, nos podemos valer de la ecografía"*[4].

Evidencias consistentes

El grado de hiperuricemia marca tanto el número como la intensidad del daño vascular. Se ha comprobado que, a mayor hiperuricemia, mayor es la prevalencia de comorbilidades, y también se ha demostrado que existe una interacción estadísticamente significativa con el sexo: a igual concentración sérica de uratos, las mujeres presentan una mayor prevalencia de complicaciones vasculares, como hipertensión arterial, obesidad y diabetes[4].

Los niveles elevados de ácido úrico se observan con frecuencia entre pacientes que ya presentan un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, las tasas de hipertensión y diabetes son aproximadamente el doble de las que documenta la población general, mientras que la tasa de dislipemia es aproximadamente el triple[5].

Recientes estudios han concluido que con niveles de ácido úrico inferiores a 6 mg/dl la prevalencia de síndrome metabólico se sitúa en el 19%, aumentando la prevalencia al 36% si la concentración estaba entre 6 y 6,9 mg/dl, elevándose hasta el 41% si estaba entre 7 y 7,9 mg/dl y alcanzando el 60% si se situaba entre 8 y 8,9 mg/día[6].

La hipertensión arterial (58%), la dislipemia (45%), las afecciones respiratorias (35%) y la diabetes mellitus (20%) son, por este orden, la comorbilidades más frecuentes en pacientes con hiperuricemia y gota[5,6].

En el estudio de Framingham, con un seguimiento de 32 años, se demostró que los hombres con gota eran un 60% más propensos a presentar una enfermedad cardiaca coronaria que aquellos sin gota[7]. *"Los datos no dejan lugar a las dudas sobre el impacto negativo que tiene la gota en la esfera cardiovascular y, en definitiva, en el riesgo de muerte"*, afirmó el ponente. En un estudio de Choi y cols[6]. los hombres con gota tienen un riesgo 28% mayor de muerte por todas las causas, un riesgo 38% más alto de muerte por enfermedad cardiovascular y un riesgo 55% mayor de muerte por enfermedad coronaria que los hombres sin gota, así como que los hombres con gota tenían un riesgo 59% más alto de infarto de miocardio no fatal que los hombres sin gota[6].

Tratamiento

Algunos fármacos indicados para el tratamiento de la gota han demostrado tener algún efecto positivo en la esfera cardiovascular. Como ejemplo clásico, el Dr. Torres recordó como se ha demostrado que los pacientes tratados con alopurinol experimentaron una tasa más lenta de progresión de su enfermedad renal que los del grupo control. En seres humanos, el alopurinol tiene un efecto beneficioso sobre la función endotelial.

Se ha observado que los pacientes hiperuricémicos y normouricémicos con insuficiencia cardíaca congestiva que recibieron alopurinol experimentaron una mejora en la función endotelial como resultado de una reducción en el estrés oxidativo y no de la reducción de urato en sí. En cirugía de revascularización coronaria también se ha comprobado que el tratamiento con alopurinol previo mejora la recuperación del gasto cardiaco. Por lo tanto, según expuso el Dr. Torres, *"está demostrada la eficacia de alopurinol para reducir la hipertensión arterial en sujetos hiperuricémicos, sus efectos beneficiosos en pacientes con enfermedad renal crónica y su efecto beneficioso sobre la función endotelial"*; a su juicio, *"gran parte de estas acciones positivas del alopurinol se deben a que mejora la producción de óxido nítrico que está alterado por el daño vascular que ocasiona el exceso de ácido úrico"*.

Con la reciente incorporación de lesinurad al arsenal terapéutico para tratar la hiperuricemia en pacientes con gota (con o sin tofos) que no han alcanzado las concentraciones séricas de ácido úrico deseadas con una dosis adecuada de un inhibidor de la xantina oxidasa en monoterapia, se han incrementado los recursos disponibles para garantizar el éxito. El Dr. Antonio Torres, sintetizó algunas de las recomendaciones que han consensuado expertos internacionales de referencia en cuanto al manejo de la hiperuricemia y el alto riesgo cardiovascular. El decálogo señala que[8]:

1. Todos los pacientes con hiperuricemia deben ser informados sobre los factores farmacológicos y epidemiológicos que influyen en la aparición de este trastorno, las comorbilidades y los factores de riesgo cardiovascular.
2. Todos los pacientes deben recibir información precisa sobre la modificación del estilo de vida requerida, la modificación de su dieta y la necesidad de pérdida peso (si es necesaria), y el estricto cumplimiento del tratamiento recomendado.
3. Se recomienda encarecidamente aumentar la actividad física a un nivel moderado.
4. Dado que el nivel de AUs en pacientes con enfermedad cardiovascular contribuye a la identificación de pacientes con alto riesgo, éstos deben ser monitorizados regularmente.
5. Tanto los pacientes como los médicos, incluidos los médicos de Atención Primaria, deben esforzarse por obtener y mantener niveles de AUs de por vida inferiores a 6 mg/dl.
6. En pacientes cardiovasculares, el nivel objetivo de AUs debe ser < 5 mg/dl.
7. Una vez que se alcanza el objetivo de AUs deseado, la dosis de ULT debe mantenerse indefinidamente y el nivel de AUs del paciente debe controlarse dos veces al año.
8. Se recomienda una dosis de alopurinol de 300 a 600 mg/día. Si no es tolerado por el paciente o no se alcanza el objetivo deseado de AUs, se debe prescribir la terapia combinada de alopurinol + uricosúrico/lesinurad.
9. En pacientes con insuficiencia renal, la dosis de alopurinol debe ajustarse a la eGFR.
10. En pacientes con hiperuricemia que reciben diuréticos, se necesita una modificación del tratamiento.

Conclusiones

A modo de resumen, el Dr. Antonio Torres reiteró que:

- El riesgo cardiovascular, por un lado, y la función renal, por otro, son los mecanismos fisiopatológicos responsables de la asociación entre la enfermedad cardiovascular y la mortalidad cardiovascular en pacientes con gota.
- Existe una asociación independiente entre la gota, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad global.
- El riesgo de mortalidad global es mayor en mujeres que en hombres, por lo que se puede concluir que la gota es menos común, pero más grave, en las mujeres.
- La presencia de tofos y las concentraciones basales más altas de uratos se asocian de forma independiente a un mayor riesgo de mortalidad.

Referencias bibliográficas

1. *Krishnan E. Inflammation, oxidative stress and lipids: The risk triad for atherioesclerosis in gout. Rheumatology (Oxford). 2010;49(7):1229-1238.*
2. *Moragues C, et al. Abordaje de la gota en Atención Primaria: programa de formación. Barcelona: Profármaco2. 2013.*
3. *Neogi T, George J, Rekhraj S, Struthers AD, Choi H, Terkeltaub RA. Are either or both hyperuricemia and xanthine oxidase directly toxic to the vasculature? A critical appraisal. Arthritis Rheum. 2012;64(2):327-338.*
4. *Perez-Ruiz F, Carmona L, Yébenes MJ, Pascual E, de Miguel E, Ureña I, et al. An audit of the variability of diagnosis and management of gout in the rheumatology setting: The gout evaluation and management study. J Clin Rheumatol. 2011;17(7):349-355.*
5. *Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. Am J Med. 2012;125(7):679-687.*
6. *Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. Circulation. 2007;116(8):894-900.*
7. *Framingham Heart Study. [Internet]. Framingham (US): Framingham Heart Study; ©2016 (Citado 9 jun 2016). Disponible en: https://www.framinghamheartstudy.org*
8. *Borghi C, Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ, Domienik-Karł owicz J, Kostka-Jeziorny K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. Cardiol J. 2018;25(5):545-563.*

ENTREVISTAS

José Carlos Bastida Calvo

"La gota se cura, pero aún hay muchos profesionales no convencidos de ello"

¿Por qué se le sigue otorgando poca importancia clínica a la gota?

Es cierto, aún le damos poca importancia a esta patología, no ya como una enfermedad sino como una artropatía, que curiosamente es la más frecuente a nivel crónico en el adulto. Su prevalencia va aumentando en los últimos años; en España afecta al 2,5% de la población, lo que supone una prevalencia superior a la artritis reumatoide o la psoriasis. Se sigue considerando la gota solo como el ataque agudo, pero no vamos más allá y no nos damos cuenta de la importancia que tiene esa hiperuricemia mantenida, esa artropatía que llega a destrozar las articulaciones, que va a disminuir de una manera muy importante la calidad de vida de quien la padece y que, además, es un importantísimo factor de riesgo cardiovascular añadido.

Por lo tanto, ¿hay mucho margen de mejora?

Así es. Tratamos muy bien el ataque agudo, que pasa solo en una semana y desaparece; sin embargo, el daño articular, los microcristales siguen, permanecen ahí en esas articulaciones, en esos tejidos, y van aumentando el destrozo articular, y cuando ya esas articulaciones están realmente en muy mal estado es muy difícil recuperarlas. Pero, además de que no vemos la gota como una enfermedad crónica, tampoco somos conscientes de que es un importantísimo factor de riesgo cardiovascular añadido y que estamos ante una arteriopatía crónica. Sin embargo, debemos ser conscientes que la gota se cura, pero aún hay muchos profesionales no convencidos de ello.

¿Con qué recursos terapéuticos contamos actualmente para alcanzar este objetivo de curación de la gota?

Para hacer frente al ataque agudo, contamos con analgésicos, antiinflamatorios o corticoides. Pero ante un paciente gotoso con una hiperuricemia mantenida hay que bajar el ácido úrico en sangre. Para ello disponemos de varias posibilidades: el alopurinol ha demostrado ser eficaz, pero plantea problemas de hipersensibilización y hay pacientes que no lo pueden tomar; también disponemos de la benzbromarona, pero es de diagnóstico exclusivamente hospitalario y hay que ir vigilándolo muy bien a lo largo del tiempo; desde hace algunos años disponemos también del febuxostat, que también ha demostrado su eficacia y su seguridad a dosis de 80 mg; y el último fármaco que sido comercializado en España es el lesinurad, que inhibe los transportadores de ácido úrico a nivel de los túbulos renales, lo que aumenta la excreción de ácido úrico por la orina. Este fármaco, al disminuir esa reabsorción a nivel tubular, hace que el exceso de ácido úrico lo eliminemos por la orina; se utiliza a dosis de 200 mg/día y siempre junto con un inhibidor de la xatina oxidasa (alopurinol o febuxostat), tomados conjuntamente y a la misma hora.

¿Se dispone de sólidas evidencias clínicas sobre su eficacia y seguridad?

Hay diferentes estudios, los CLEAR y el CRYSTAL, que han demostrado su eficacia y su seguridad, tanto combinado con alopurinol o con febuxostat. Es una opción más a tener en cuenta, porque estamos ejerciendo una acción dual: por un lado, bajamos el ácido úrico y, por otro, aumentamos su eliminación. Creo que es una opción fantástica para esos pacientes que realmente no consiguen rebajar sus niveles de hiperuricemia con una monoterapia.

¿Esto facilita su manejo por parte de Atención Primaria?

Sí. En general, es una patología que se puede manejar perfectamente en Atención Primaria; es nuestro deber. Eso sí, aún debemos superar ese estigma de que estamos ante un paciente comilón y/o bebedor; debemos asumir que la causa es un problema metabólico, que impide eliminar bien el ácido úrico. Ahora tenemos un arsenal terapéutico muy válido, con fármacos más antiguos y fármacos más novedosos, como lesinurad, que realmente nos abren unas posibilidades terapéuticas geniales. Además, resulta muy fácil de manejar: es un comprimido único al día, siempre acompañado de un inhibidor de la xatina oxidasa. Nos va a ayudar a manejar de una forma mucho más eficaz y mucho más efectiva esta patología crónica como es la gota. En el tratamiento crónico no disponíamos en Atención Primaria de un fármaco uricosúrico que ayudase a eliminar el exceso de ácido úrico por medio de la orina. Ahora, lesinurad ofrece la posibilidad de hacer un abordaje dual: un fármaco que reduce el ácido úrico en sangre y un fármaco que elimina más ácido úrico por orina.

Antonio Torres Villamor

"La gota es un potente factor de riesgo cardiovascular"

¿La gota es un factor de riesgo importante para tener enfermedad cardiovascular?

Se suele considerar que en las enfermedades cardiovasculares hay con frecuencia gota, pero de lo que no se es muy consciente es de que muchas veces esa gota es un potente factor de riesgo cardiovascular, que agrava la enfermedad cardiovascular. Es más, hay veces que lo inicial es la gota, que va a ir favoreciendo, debido a sus efectos patológicos sobre los sistemas vasculares, la aparición de distintas enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, las enfermedades renales, la aterosclerosis; con todas las consecuencias que se van a derivar de ese tipo de patologías: el ictus, el infarto de miocardio, las alteraciones coronarias.

¿Sería, por lo tanto, un factor desencadenante de trastornos cardiovasculares?

Si. También es cierto que, en algunos casos, la enfermedad cardiovascular ya existe y va a generar un aumento del ácido úrico.

¿Es posible cuantificar esta nociva vinculación entre gota y enfermedad cardiovascular?

Los pacientes con gota tienen hasta un 60% más riesgo de muerte en general y de muerte cardiovascular. Es decir, una persona que padece gota tiene un riesgo superior al doble de lo que sería si no tuviese esa enfermedad; por eso, debemos ser capaces de atacar la gota desde el primer momento que la detectamos.

Sin embargo, parece que aún no se le presta demasiada atención...

La gota es una enfermedad poco 'sexy'. La consideramos solo en su manifestación aguda, pero nos solemos olvidar de su manejo crónico. Sin embargo, los conocimientos que estamos teniendo hoy sobre la gota son muy potentes, hasta llegar a considerarla un factor de riesgo cardiovascular por sí misma.

¿Cómo debe ser ese manejo?

La primera medida es prevención y, en cuanto se detecta ácido úrico elevado, seguimiento. Después hay que buscar activamente si está habiendo manifestaciones, aunque sean leves, de enfermedad gotosa; hay que llegar al diagnóstico de gota antes de la primera crisis de gota. Y una vez que se ha detectado la enfermedad, hay que conseguir la curación.

¿Qué tratamiento farmacológico emplear?

Básicamente hemos estado contando hasta hace poco con solo tres o cuatro fármacos, porque algunos son de difícil manejo o se asocian con importantes efectos indeseados. Lesinurad cubre un área de tratamiento en la que contábamos solo con un medicamento que, además, tenía bastante toxicidad; sin embargo, este nuevo fármaco nos aporta un buen perfil de seguridad bastante alto, acompañado de unas excelentes tasas de eficacia.

Nicolás Roberto Robles Pérez-Monteoliva

"El ácido úrico elevado representa un factor agravante importante de enfermedad renal"

¿Cómo calificaría la relación que se establece entre la enfermedad gotosa y la insuficiencia renal?

Una de las complicaciones tradicionales de la hiperuricemia y de la gota es la insuficiencia renal. La asociación es epidemiológicamente innegable y, por lo tanto, tenemos dos problemas: prevenir la insuficiencia renal consecuencia del ácido úrico y, dado que los pacientes con insuficiencia renal también suelen tener el ácido úrico elevado, hay que evitar que tengan crisis de gota y, para ello, lo conveniente es emplear fármacos que no afecten negativamente a la función renal.

En este contexto, ¿qué aporta lesinurad?

Se puede utilizar en pacientes renales con cierta seguridad y eficacia, lo que nos aporta bastante tranquilidad y supone un beneficio añadido.

¿Existe una consistente relación entre gota y enfermedad renal?

Se ha observado, por ejemplo, que el 70% de los pacientes con gota tienen hipertensión, que es la enfermedad más frecuente de este mundo, y la siguiente con morbilidad asociada es la insuficiencia renal.

Sin duda, estas comorbilidades dificultan el manejo clínico de los pacientes con gota…

Así es, lo hace bastante más complicado. Por ejemplo, en las crisis agudas los pacientes renales no deben recibir antiinflamatorios y la colchicina se tiene que administrar con muchísimo cuidado.

¿En los pacientes con problemas renales se debe ser especialmente estricto en el control del ácido úrico?

El ácido úrico elevado representa un factor agravante importante de enfermedad renal. Si existe insuficiencia renal, los niveles de ácido úrico deben estar lo más ajustados posible, es decir, lo más bajo; no olvidemos que en insuficiencia renal el hecho de tener el ácido úrico alto se asocia a mayor mortalidad. Y durante muchos años hemos estado muy limitados, ya que teníamos solo el alopurinol, que es un gran fármaco pero que tiene sus complicaciones y sus limitaciones, porque realmente no se puede utilizar a partir de ciertas dosis. La buena noticia es que en los últimos años han salido más fármacos nuevos, que nos pueden ayudar bastante.

¿Se refiere a lesinurad?

Por supuesto. Contamos con dos tipos de fármacos: unos que inhiben el metabolismo para que no se produzca ácido úrico y que son útiles, pero tienen ciertas limitaciones, y hay otros que engañan al riñón para que no reconozca el ácido úrico y no lo reabsorba sino que lo deje ir. Lesinurad cuenta con un perfil de efectos secundarios mucho mejor que los fármacos que teníamos hasta ahora y, por tanto, lo vamos a poder utilizar con más libertad.

¿Incluso en pacientes que ya tienen una insuficiencia renal establecida?

Se puede emplear prácticamente con las mismas limitaciones que cualquier otro: en casos donde existe un 30% de función renal, sin problema.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Zurampic 200 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de lesinurad. Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 52,92 mg de lactosa (en forma de monohidrato). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimido de color azul, ovalado, de 5,7 x 12,9 mm. Los comprimidos están grabados con "LES200" en una cara. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Zurampic, en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa, está indicado en adultos para el tratamiento adyuvante de la hiperuricemia en pacientes con gota (con o sin tofos) que no han alcanzado las concentraciones séricas de ácido úrico deseadas con una dosis adecuada de un inhibidor de la xantina oxidasa en monoterapia. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. La dosis recomendada de Zurampic es de 200 mg una vez al día por la mañana. Ésta es también la dosis máxima (ver sección 4.4). Los comprimidos de Zurampic se deben administrar de forma conjunta y al mismo tiempo que la dosis matutina de un inhibidor de la xantina oxidasa, es decir, alopurinol o febuxostat. La dosis mínima recomendada de alopurinol es de 300 mg, o 200 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [CrCL] de 30-59 ml/min). En caso de que se interrumpa el tratamiento con el inhibidor de la xantina oxidasa, se debe también interrumpir el tratamiento con Zurampic. Se debe informar a los pacientes de que el incumplimiento de estas instrucciones podría aumentar el riesgo de acontecimientos renales (ver sección 4.4). Se debe indicar a los pacientes que permanezcan bien hidratados (p.ej., 2 litros de líquido al día). El nivel sérico de ácido úrico deseado es de menos de 6 mg/dl (360 µmol/l). En pacientes con tofos o síntomas persistentes, el objetivo es de menos de 5 mg/dl (300 µmol/l). Puede volver a analizarse el ácido úrico en suero a las 4 semanas de haber iniciado el tratamiento con Zurampic. Al principio del tratamiento se recomienda la profilaxis de las crisis gotosas con colchicina o con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) durante 5 meses como mínimo (ver sección 4.4). Poblaciones especiales. *Pacientes de edad avanzada (≥65 años).* No es necesario ajustar la dosis en función de la edad (ver sección 5.2); no obstante, los pacientes de edad más avanzada son más propensos a una disminución de la función renal (ver las recomendaciones posológicas en caso de insuficiencia renal). La experiencia en pacientes de edad muy avanzada (>75 años) es limitada (ver sección 4.4). *Insuficiencia renal.* No se debe iniciar tratamiento con Zurampic en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCL inferior a 30 ml/min), enfermedad renal terminal o en pacientes en diálisis (ver las secciones 4.3 y 4.4). Dado su mecanismo de acción, lesinurad podría no ser eficaz en estos pacientes (ver sección 5.1). No se debe iniciar tratamiento con Zurampic en receptores de trasplante de riñón. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CrCl de 30-89 ml/min) (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2). Se debe usar Zurampic con precaución en pacientes con un CrCl de 30 a menos de 45 ml/min (ver sección 4.4). *Insuficiencia hepática.* No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh) (ver sección 5.2). Zurampic no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave; por lo tanto, no se puede hacer una recomendación posológica. *Población pediátrica.* No se han establecido todavía la seguridad y la eficacia de Zurampic en niños menores de 18 años. No se dispone de datos. Forma de administración. Vía oral. Zurampic se debe tomar por la mañana con alimentos y agua. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Pacientes con síndrome de lisis tumoral o síndrome de Lesch-Nyhan. Insuficiencia renal grave (CrCl por debajo de 30 ml/min), insuficiencia renal terminal, receptores de trasplante de riñón o pacientes en diálisis (ver sección 4.2). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Acontecimientos renales. El tratamiento con lesinurad 200 mg en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa se asoció a una incidencia mayor de elevaciones de la creatinina sérica, que se relacionan con un aumento de la excreción renal de ácido úrico. Tras el inicio del tratamiento con Zurampic pueden aparecer reacciones adversas relacionadas con la función renal (ver sección 4.8). Se observó una incidencia mayor de elevaciones de la creatinina sérica y reacciones adversas relacionadas con la función renal, entre ellas reacciones graves, cuando se administró tratamiento con Zurampic 400 mg en monoterapia o en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa, observándose la mayor incidencia cuando Zurampic se administró en monoterapia. Zurampic no se debe utilizar en monoterapia ni se deben superar las dosis recomendadas. La experiencia con Zurampic en pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado (eCrCl) inferior a 45 ml/min es limitada; por lo tanto, Zurampic se debe usar con precaución en pacientes con un CrCl entre 30 ml/min y menos de 45 ml/min. Antes de iniciar el tratamiento con Zurampic se debe evaluar la función renal y posteriormente monitorizarla periódicamente, p. ej., 4 veces al año, basándose en consideraciones clínicas, como la función renal basal, depleción de volumen, enfermedad concurrente o medicamentos concomitantes. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con elevaciones de la creatinina sérica hasta más de 1,5 veces el valor anterior al tratamiento. En caso de elevación de la creatinina hasta más del doble de su valor anterior al tratamiento o de un valor absoluto de creatinina sérica por encima de 4,0 mg/dl, se debe interrumpir el tratamiento con Zurampic. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que refieran síntomas que pudieran indicar nefropatía aguda por ácido úrico, como dolor de costado, náuseas o vómitos, y determinar rápidamente la creatinina sérica. No se debe reinstaurar Zurampic si no se encuentra otra explicación para estas anomalías de la creatinina sérica. Enfermedad cardiovascular preexistente. Zurampic no está recomendado en pacientes con angina inestable, insuficiencia cardiaca de clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA), hipertensión no controlada o con un episodio reciente de infarto de miocardio, ictus o trombosis venosa profunda en los últimos 12 meses, debido a que los datos de los que se dispone son insuficientes. En pacientes cardiovasculares con una condición estable, se debe evaluar regularmente la relación beneficio/riesgo de cada paciente, teniendo en cuenta los beneficios de reducir la concentración de urato frente al posible aumento del riesgo cardiaco (ver sección 4.8). Crisis agudas de gota (exacerbaciones de la gota). Tras el inicio del tratamiento con Zurampic, se podrían producir exacerbaciones de la gota. Esto es debido a la reducción de los niveles séricos de ácido úrico, lo que provoca la movilización de urato de sus depósitos tisulares. Al iniciar el tratamiento con Zurampic se recomienda la profilaxis de las crisis de gota con colchicina o un AINE durante 5 meses como mínimo (ver sección 4.2). No es necesario interrumpir el tratamiento con Zurampic ante una crisis de gota. Ésta se debe tratar simultáneamente del modo más adecuado para cada paciente. El tratamiento continuado con Zurampic reduce la frecuencia de las crisis de gota. Efecto del genotipo CYP2C9. Se tratará con precaución a los pacientes que se sabe que son metabolizadores pobres del CYP2C9, ya que puede aumentar el posible riesgo de efectos adversos renales (ver las secciones 4.8 y 5.2). Interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos. *Sustratos del CYP3A.* Lesinurad es un inductor leve a moderado del CYP3A (ver sección 4.5). Cabe esperar un efecto de inducción de lesinurad después de 2 ó 3 semanas de administración conjunta continua de Zurampic. Se recomienda un control adicional de los lípidos y la presión arterial en pacientes que usan hipolipemiantes que son sustratos sensibles del CYP3A (como lovastatina o simvastatina) o medicamentos antihipertensivos (como amlodipino, felodipino o nisoldipino), ya que su eficacia se puede ver reducida (ver sección 4.5). *Anticonceptivos hormonales.* Los anticonceptivos hormonales, ya sean orales, inyectables, transdérmicos o implantables, pueden no ser fiables cuando se administran de forma conjunta con Zurampic. Las pacientes mujeres en edad fértil deben utilizar otros métodos anticonceptivos y no se deben fiar de los anticonceptivos hormonales solos cuando toman Zurampic (ver las secciones 4.5 y 4.6). Pacientes de edad muy avanzada (≥75 años). La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años en adelante es escasa. Hay que tener precaución cuando se trata a estos pacientes con Zurampic. Hiperuricemia secundaria. No se han realizado estudios en pacientes con hiperuricemia secundaria (incluidos los receptores de trasplantes de órganos). Intolerancia a la lactosa. Zurampic contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Interacciones farmacodinámicas. *Salicilatos.* Los salicilatos en dosis superiores a 325 mg al día pueden disminuir la actividad hipouricemiante sérica de lesinurad, no debiendo administrarse de forma conjunta con Zurampic. Se observó una disminución sistemática del ácido úrico en pacientes que estaban recibiendo dosis bajas de ácido acetilsalicílico en estudios controlados con placebo en combinación con alopurinol o febuxostat. No hay restricciones en el caso de dosis de salicilatos de 325 mg o menos al día (p.ej., en protección cardiovascular). *Diuréticos tiazídicos.* Se observó una reducción sistemática del ácido úrico sérico en pacientes que estaban recibiendo diuréticos tiazídicos en estudios clínicos controlados con placebo en combinación con alopurinol o febuxostat. Interacciones farmacocinéticas. Efecto de lesinurad sobre otros medicamentos. *Sustratos del CYP3A.* La inducción de débil a moderada del CYP3A por lesinurad podría reducir las exposiciones plasmáticas de los medicamentos administrados de forma conjunta que son sustratos sensibles al CYP3A. En estudios de interacción realizados en sujetos sanos con Zurampic y sustratos del CYP3A, lesinurad redujo las concentraciones plasmáticas de sildenafilo y amlodipino. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que son sustratos sensibles al CYP3A pueden interactuar con lesinurad. En los ensayos clínicos pivotales, el porcentaje de pacientes que estaban en tratamiento con medicamentos hipolipemiantes o antihipertensivos que eran sustratos del CYP3A y que precisaron un cambio en los medicamentos concomitantes, fue mayor cuando recibieron tratamiento con Zurampic 200 mg en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa, que con placebo en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa (35% frente al 28%, respectivamente). Se debe valorar la posibilidad de una disminución de la eficacia de los medicamentos concomitantes que son sustratos del CYP3A y en consecuencia se debe vigilar su eficacia (p.ej., midiendo la presión arterial y los niveles de colesterol) (ver sección 4.4). *Warfarina.* En un estudio de interacción realizado en sujetos sanos con varias dosis de Zurampic 400 mg y con una dosis única de warfarina (25 mg), lesinurad produjo una disminución de la exposición de R-warfarina (el enantiómero menos activo) y no tuvo ningún efecto sobre la exposición de S-warfarina (el enantiómero más activo). Además, lesinurad provocó una disminución del Cociente Internacional Normalizado (INR) y el Tiempo de Protrombina (TP) del 6-8%. Se debe aplicar un calendario estándar de monitorización de INR y no se requieren acciones adicionales. *Anticonceptivos hormonales.* Lesinurad es un inductor de débil a moderado del CYP3A y, por tanto, puede reducir las concentraciones plasmáticas de algunos anticonceptivos hormonales disminuyendo, por consiguiente, su eficacia anticonceptiva (ver las secciones 4.4 y 4.6). *Sustratos del CYP2B6.* Según los datos *in vitro*, lesinurad puede ser un inductor débil del CYP2B6, pero esta interacción no se ha estudiado clínicamente. Por lo tanto, se recomienda monitorizar a los pacientes sobre una reducción de la eficacia de los sustratos del CYP2B6 (p.ej., bupropion, efavirenz) cuando se administra conjuntamente con Zurampic. Según los estudios de interacción realizados en sujetos sanos o en pacientes con gota, Zurampic no tiene interacciones clínicamente significativas con los AINE (naproxeno e indometacina), colchicina, repaglinida, tolbutamida, febuxostat o alopurinol. Zurampic disminuyó ligeramente la ex-

posición del oxipurinol (un sustrato del URAT1), el principal metabolito del alopurinol; sin embargo, el efecto hipouricemiante de la combinación con alopurinol fue significativamente mayor que el de cualquier otro medicamento en monoterapia. Efecto de otros medicamentos sobre lesinurad. *Inhibidores e inductores del CYP2C9.* La exposición a lesinurad aumenta cuando se administra al mismo tiempo con inhibidores del CYP2C9. Fluconazol, un inhibidor moderado del CYP2C9, aumentó el AUC (56%) y la $C_{máx}$ (38%) de lesinurad así como la cantidad de lesinurad excretado sin modificar en la orina. Es previsible que otros inhibidores moderados del CYP2C9, como la amiodarona, afecten también en la misma medida a la farmacocinética de lesinurad. Por lo tanto, se recomienda usar Zurampic con precaución en pacientes que estén tomando inhibidores moderados del CYP2C9. Se espera que la exposición a lesinurad disminuya cuando se administra conjuntamente con inductores del CYP2C9 (p.ej., carbamazepina, un inductor moderado del CYP2C9). Cuando Zurampic se administra conjuntamente con un inductor del CYP2C9, monitorizar para detectar si la eficacia disminuye. *Rifampicina.* La rifampicina, un inhibidor de los OATPs y un inductor moderado del CYP2C9, disminuyó la exposición a lesinurad y redujo ligeramente la cantidad de lesinurad excretado en la orina sin modificar, sin efectos clínicamente relevantes. La ausencia de una interacción observable puede deberse a la combinación de la inducción del CYP2C9 y de la inhibición del OATP1B1 y 1B3. *Inhibidores de la epóxido hidrolasa.* Los inhibidores de la epóxido hidrolasa microsomal (EHm) (p.ej., ácido valproico, valpromida) pueden interferir en el metabolismo de lesinurad. Zurampic no se debe administrar con inhibidores de la EHm. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay datos relativos al uso de lesinurad en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Zurampic durante el embarazo. Las pacientes femeninas en edad fértil no deben confiar en la contracepción hormonal en monoterapia mientras estén tomando Zurampic (ver las secciones 4.4 y 4.5). Lactancia. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en ratas muestran que lesinurad se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Zurampic no debe utilizarse durante la lactancia. Fertilidad. No se han estudiado los efectos de lesinurad sobre la fertilidad en seres humanos. Lesinurad no tuvo efecto sobre el apareamiento o la fertilidad en ratas (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Zurampic sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. La seguridad de Zurampic 200 mg se ha evaluado en ensayos clínicos de fase 3 de tratamiento combinado (incluidos los estudios de extensión). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Zurampic 200 mg son: gripe, enfermedad por reflujo gastroesofágico, cefalea y creatinina elevada en sangre. Las reacciones adversas graves, insuficiencia renal, insuficiencia renal y nefrolitiasis han sido poco frecuentes (menos de 1 caso por cada 100 pacientes) (ver Tabla 1). En los ensayos clínicos la mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron sin dejar el tratamiento con Zurampic. La reacción adversa más frecuente que condujo a la suspensión de Zurampic fue la elevación de la creatinina en sangre (0,8%). Tabla de reacciones adversas. Las reacciones adversas se clasifican según la frecuencia y sistema de clasificación de órganos. Las categorías de frecuencia se definen atendiendo a las convenciones siguientes: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000) y muy raras (<1/10.000). La Tabla 1 lista las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos en pacientes que reciben Zurampic 200 mg una vez al día en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa, alopurinol o febuxostat.

Tabla 1. Reacciones adversas por sistema de clasificación de órganos y frecuencia

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuente	Poco frecuente	Rara
Infecciones e infestaciones	Gripe		
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad*
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		
Trastornos gastrointestinales	Enfermedad por reflujo gastroesofágico		
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal** Disfunción renal Nefrolitiasis	
Exploraciones complementarias	Creatinina en sangre elevada		

*Fotodermatosis, reacción de fotosensibilidad, dermatitis alérgica, prurito y urticaria
**Incluye los términos preferentes: insuficiencia renal, insuficiencia renal crónica e insuficiencia renal aguda.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas. *Acontecimientos renales.* Zurampic causa un aumento de la excreción renal de ácido úrico, lo que puede producir aumentos transitorios de la creatinina sérica, reacciones adversas renales y cálculos renales. Aunque se han estudiado otras dosis, la dosis recomendada de Zurampic es 200 mg una vez al día en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa. En tres ensayos controlados con placebo, de 12 meses de duración, de Zurampic en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa frente a un inhibidor de la xantina oxidasa solo (placebo), se produjeron elevaciones de la creatinina sérica entre 1,5 veces y el doble del valor basal en el 3,9% de los pacientes tratados con Zurampic 200 mg, el 10,0% de los tratados con Zurampic 400 mg y el 2,3% de los tratados con placebo; se produjeron elevaciones de la creatinina sérica del doble o más del valor basal en el 1,8% de los pacientes tratados con Zurampic 200 mg, el 6,7% de los pacientes tratados con Zurampic 400 mg y el 0% de los tratados con placebo. Generalmente, estas elevaciones de la creatinina sérica se resolvieron mayoritariamente, sin interrumpir el tratamiento. Se notificaron reacciones adversas relacionadas con la función renal en pacientes tratados con Zurampic 200 mg (5,7%) y Zurampic 400 mg (11,8%) en comparación con placebo (4,5%), que provocaron la suspensión del tratamiento en el 1,2%, 3,3% y 1%, respectivamente (ver sección 4.4). La reacción adversa renal más frecuente fue la elevación de la creatinina en sangre (4,3% con Zurampic 200 mg, 7,8% con Zurampic 400 mg, y 2,3% con placebo) En pacientes con insuficiencia renal moderada, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con la función renal fue similar en todos los grupos de tratamiento: Zurampic 200 mg (12,7%), Zurampic 400 mg (16,3%) y placebo (13,3%). Se notificaron reacciones adversas renales graves, p. ej., fallo renal agudo e insuficiencia renal, en pacientes tratados con lesinurad 400 mg (1%) y placebo (0,4%), pero no en pacientes tratados con lesinurad 200 mg. Incluidos los estudios de extensión a largo plazo de combinación, las incidencias de reacciones adversas renales graves (incluyendo fallo renal agudo) por 100 pacientes-años de exposición fueron de 0,4 para Zurampic 200 mg y 1,4 para Zurampic 400 mg en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa (ver las secciones 4.2 y 4.4). Los datos de los estudios de extensión a largo plazo revelaron un perfil de seguridad renal acorde con el que se observó en los estudios controlados con placebo. En un estudio de 6 meses de duración, doble ciego y controlado con placebo, de Zurampic en monoterapia, se notificaron reacciones adversas relacionadas con la función renal y reacciones adversas renales graves (incluyendo fallo renal agudo) en el 17,8% y el 4,7%, respectivamente, de los pacientes que recibieron tratamiento con Zurampic 400 mg en monoterapia y en ninguno de los tratados con placebo (ver las secciones 4.2 y 4.4). Entre las reacciones adversas renales graves se notificaron: fallo renal, fallo renal agudo e insuficiencia renal en el 1,9%, 1,9% y 0,9% respectivamente de los pacientes tratados con lesinurad 400 mg en monoterapia y en ninguno de los tratados con placebo. Dado que la incidencia de los acontecimientos adversos graves relacionados con el riñón aumentó en monoterapia en comparación con el tratamiento en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa, Zurampic no se debe usar en monoterapia (ver las secciones 4.2 y 5.1). En los estudios de 12 meses de Zurampic en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa se permitió la inclusión de pacientes con antecedentes de cálculos renales. En estos estudios se notificaron reacciones adversas de cálculos renales (siendo la nefrolitiasis la más frecuente) en pacientes tratados con Zurampic 200 mg (0,6%), Zurampic 400 mg (2,5%) y placebo (1,7%). *Seguridad cardiovascular.* En los estudios clínicos de tratamiento combinado aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, la incidencia de pacientes con acontecimientos adversos cardiovasculares mayores confirmados (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal) por 100 pacientes-año de exposición fueron: 0,71 (IC al 95% 0,23, 2,21) con placebo, 0,96 (IC al 95% 0,36, 2,57) con Zurampic 200 mg y 1,94 (IC al 95% 0,97, 3,87) con Zurampic 400 mg, cuando se usaron en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa. No se ha establecido una relación causal con Zurampic. Todos los pacientes con un acontecimiento adverso cardiovascular mayor tratados con Zurampic 200 mg tenían antecedentes de insuficiencia cardiaca, ictus o infarto de miocardio. Un análisis post-hoc en un subgrupo de pacientes con riesgo cardiovascular elevado en estado basal (definido por un ataque isquémico transitorio, angina de pecho, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica y/o ictus) mostró que la incidencia de Acontecimientos Adversos Cardiovasculares Mayores fue de 1/52 para placebo y 4/53 para Zurampic 200 mg, cuando se usa en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa. *Hipersensibilidad.* Durante el programa clínico de lesinurad se han notificado casos raros de hipersensibilidad (fotodermatosis, reacción de fotosensibilidad, dermatitis alérgica, prurito y urticaria). Ninguno de los casos fue grave ni precisó hospitalización. Otras poblaciones especiales. *Pacientes con insuficiencia renal.* No se observaron diferencias globales en la seguridad de Zurampic entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (eCrCL de 30-89 ml/min) y los pacientes con función renal normal (ver las secciones 4.2 y 5.2). Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis.** No existe un tratamiento específico en caso

de sobredosis y no se han establecido los síntomas de sobredosis. En caso de sobredosis se debe administrar a los pacientes tratamiento sintomático y de soporte, incluida una hidratación adecuada.

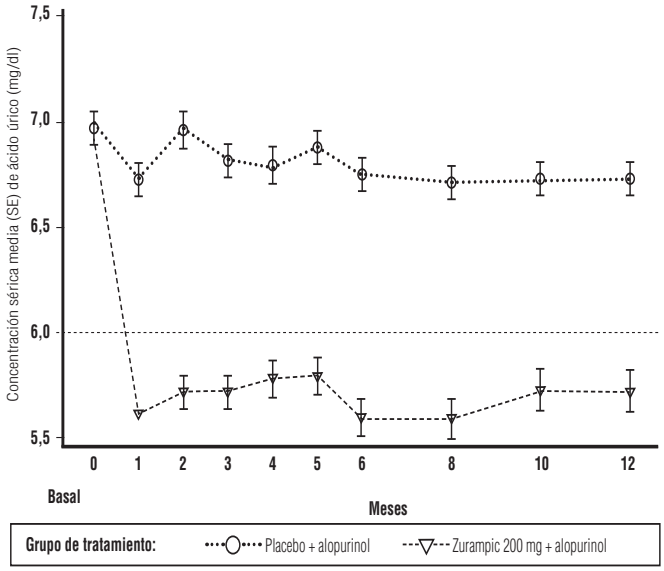
5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas. Grupo farmacoterapéutico: Preparaciones contra la gota que aumentan la excreción de ácido úrico Código ATC: M04AB05. Mecanismo de acción. Lesinurad es un inhibidor selectivo de la reabsorción de ácido úrico que inhibe al transportador de ácido úrico URAT1, responsable de la mayor parte de la reabsorción del ácido úrico filtrado desde la luz del túbulo renal. Al inhibir el URAT1, lesinurad aumenta la excreción de ácido úrico y, por lo tanto, disminuye el ácido úrico sérico (AUs). Lesinurad inhibe también al OAT4, un transportador de ácido úrico implicado en la hiperuricemia inducida por los diuréticos. Lesinurad, cuando se combina con un inhibidor de la xantina oxidasa, aumenta la excreción de ácido úrico a la vez que disminuye su producción, lo que da lugar a una reducción del AUs aún mayor. Lesinurad solo se debe utilizar en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa, ya que el uso combinado reduce la cantidad de ácido úrico disponible para la excreción y disminuye el riesgo de acontecimientos renales. Efectos farmacodinámicos. *Efectos sobre el ácido úrico sérico y sobre la excreción urinaria de ácido úrico.* En sujetos sanos, lesinurad 200 mg redujo los niveles de AUs y aumentó el aclaramiento renal y la excreción fraccionada de ácido úrico. Las reducciones medias del AUs después de 6 y 24 horas de la administración de Zurampic 200 mg en monoterapia fueron aproximadamente del 46% y el 26%, respectivamente. Cuando se añadió Zurampic 200 mg a un inhibidor de la xantina oxidasa (p. ej., febuxostat), se observaron reducciones adicionales del AUs del 25% y el 19% después de 6 y 24 horas de la dosis, respectivamente. *Efecto sobre la repolarización cardiaca.* Lesinurad, en dosis de 1.600 mg, no tuvo ningún efecto sobre los parámetros electrocardiográficos (incluido el intervalo QTc) en sujetos sanos. Eficacia clínica y seguridad. La eficacia de Zurampic 200 mg y 400 mg una vez al día se estudió en tres estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en 1.537 pacientes adultos (el 13% de ellos eran ancianos, ≥65 años de edad) con hiperuricemia y gota, en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa, alopurinol (CLEAR1 y CLEAR2) o febuxostat (CRYSTAL). Todos los estudios tuvieron una duración de 12 meses y los pacientes recibieron tratamiento profiláctico para las crisis de gota con colchicina y AINE durante los cinco primeros meses de tratamiento con lesinurad. De acuerdo con estos estudios, Zurampic solo se recomienda a dosis de 200 mg una vez al día en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.8). *Zurampic como tratamiento añadido al alopurinol en pacientes con respuesta insuficiente.* En los estudios CLEAR1 y CLEAR2 se incluyó a pacientes con gota que estaban en tratamiento con una dosis estable de alopurinol de 300 mg como mínimo (o 200 mg en caso de insuficiencia renal moderada), tenían niveles de ácido úrico sérico por encima de 6,5 mg/dl y refirieron haber padecido al menos 2 crisis de gota en los 12 meses previos. En ambos estudios, el 61% de los pacientes tenían insuficiencia renal leve o moderada y el 19% presentaba tofos en el momento basal. Los pacientes continuaron con su dosis de alopurinol y fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg o placebo una vez al día.La variable principal de eficacia de los estudios CLEAR1 y CLEAR2 era la proporción de pacientes que alcanzara el objetivo de concentración de ácido úrico sérico inferior a 6 mg/dl en el mes 6. En ambos estudios, el número de pacientes que alcanzó el objetivo de un nivel de ácido úrico sérico inferior a 6 mg/dl en el mes 6 y en el mes 12 fue mayor en los pacientes tratados con Zurampic 200 mg en combinación con alopurinol que en los tratados con placebo en combinación con alopurinol (ver Tabla 2). La estabilidad de la respuesta sostenida se demostró por una mayor proporción de pacientes tratados con Zurampic 200 mg en combinación con alopurinol, ya que alcanzaron el objetivo del nivel de ácido úrico en cada visita durante 3 meses consecutivos (meses 4, 5 y 6), en comparación con los pacientes tratados con placebo en combinación con alopurinol (ver Tabla 2).

Tabla 2. Proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo del nivel de ácido úrico sérico (<6 mg/dl) con Zurampic en combinación con alopurinol – Datos de los estudios CLEAR1 y CLEAR2 agrupados.

	Proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo de ácido úrico sérico (<6,0 mg/dl) N (%)		**Diferencia entre porcentajes (IC 95%)**
Momento de evaluación	Placebo + alopurinol N=407	Zurampic 200 mg + alopurinol N=405	Zurampic 200 mg frente a placebo
Meses 4, 5, 6	48 (12%)	155 (38%)	0,26 (0,21 - 0,32)
Mes 6	104 (26%)	222 (55%)	0,29 (0,23, 0,36)
Mes 12	105 (26%)	203 (50%)	0,24 (0,18 - 0,31)

Cuando se añadió Zurampic al alopurinol, causó una reducción inmediata de los niveles medios de ácido úrico sérico en comparación con placebo, que se mantuvo a largo plazo en los pacientes que continuaron el tratamiento (ver Figura 1).

Figura 1. Niveles medios de ácido úrico sérico en los estudios clínicos agrupados de Zurampic en combinación con alopurinol en pacientes con respuesta insuficiente (AUs ≥6 mg/dl) al tratamiento con alopurinol en monoterapia.



En cada uno de los estudios, la proporción de pacientes que alcanzó un nivel de ácido úrico sérico menor de 5 mg/dl en el mes 6 fue mayor entre los pacientes tratados con Zurampic 200 mg en combinación con alopurinol que entre los tratados con placebo en combinación con alopurinol (CLEAR1: 29% frente al 10%; CLEAR2: 35% frente al 5%). *Zurampic en combinación con febuxostat en la gota tofácea.* En el estudio CRYSTAL se incluyeron pacientes con gota con tofos medibles. Los pacientes recibieron tratamiento con febuxostat 80 mg una vez al día durante 3 semanas y posteriormente fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir dosis una vez al día de Zurampic 200 mg, Zurampic 400 mg o placebo en combinación con febuxostat. El sesenta y seis por ciento de los pacientes tenía insuficiencia renal leve o moderada. El cincuenta por ciento de los pacientes tenía concentraciones de AUs basales de ≥5,0 mg/dl después de 3 semanas de tratamiento con febuxostat en monoterapia. Cuando se añadió Zurampic a febuxostat, causó una reducción inmediata de los niveles medios de ácido úrico sérico en comparación con placebo, que se mantuvo a largo plazo en los pacientes que continuaron el tratamiento. En el subgrupo de pacientes con una concentración basal de AUs ≥5,0 mg/dl, después de 3 semanas de tratamiento con febuxostat, se alcanzó una diferencia significativa en todas las visitas del estudio con Zurampic 200 mg en combinación con febuxostat en comparación con placebo en combinación con febuxostat (ver Tabla 3).

Tabla 3. Proporción de pacientes con AUs basal ≥5,0 mg/dl que alcanzan el objetivo del nivel de ácido úrico sérico (<5 mg/dl) con Zurampic en combinación con febuxostat

	Proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo de ácido úrico sérico (<5,0 mg/dl) N (%)		**Diferencia entre porcentajes (IC 95%)**
Momento de evaluación	Placebo + febuxostat 80 mg N=51	Zurampic 200 mg + febuxostat 80 mg N=59	Zurampic 200 mg frente a placebo
Meses 4, 5, 6	6 (12%)	23 (39%)	0,27 (0,12 - 0,42)
Mes 6	12 (24%)	26 (44%)	0,21 (0,03 - 0,38)
Mes 12	12 (24%)	27 (46%)	0,22 (0,05 - 0,39)

Variable principal en pacientes con insuficiencia renal. En consonancia con la población general, la proporción de pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (eCrCl 30-89 ml/min) que alcanzaron el objetivo de niveles séricos de ácido úrico en el mes 6 fue del 56% con Zurampic 200 mg frente al 29% con placebo cuando se añadió a alopurinol y del 40% con Zurampic 200 mg frente al 26% con placebo cuando se añadió a febuxostat en pacientes con AUs basal ≥5,0 mg/dl. *Resultados clínicos - crisis de gota que precisan*

tratamiento. En los seis últimos meses de los ensayos aleatorizados (una vez suspendida la profilaxis de las crisis gotosas), las tasas de crisis de gota que precisaron tratamiento fueron bajas y comparables a las del placebo, con puntuaciones medianas de cero. En los ensayos no controlados de extensión a largo plazo, las tasas de crisis gotosas que precisaron tratamiento disminuyeron aún más en el 60% de los sujetos que se incorporaron a la estudios de extensión y continuaron el tratamiento con Zurampic 200 mg en combinación con alopurinol o febuxostat durante un máximo de un año adicional de tratamiento. *Resultados clínicos - resolución y reducción de los tofos.* En el estudio CRYSTAL, la proporción de sujetos que experimentaron una resolución completa (definida como una resolución del 100% de al menos un tofo diana y ningún tofo que presente progresión) de ≥1 tofo diana fue mayor en el grupo tratado con Zurampic 200 mg en combinación con febuxostat que en el grupo de placebo en combinación con febuxostat, aunque la diferencia no fue estadísticamente diferente (26% comparado con el 21%). Después de continuar el tratamiento con Zurampic 200 mg en combinación con febuxostat durante un máximo de 24 meses, la proporción de sujetos que experimentaron una resolución completa de al menos 1 tofo diana aumentó al 53% de los sujetos. Población pediátrica. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Zurampic en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento y la prevención de la hiperuricemia (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas**. Absorción. La biodisponibilidad absoluta de lesinurad es aproximadamente del 100%. Tras la administración oral, lesinurad se absorbe rápidamente. Después de la administración de una dosis oral única de lesinurad, ya fuera en ayunas o con alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) se alcanzaron en el plazo de 1 a 4 horas. Las exposiciones de $C_{máx}$ y AUC de lesinurad aumentaron proporcionalmente con dosis únicas de lesinurad de 5 a 1.200 mg. Con alimentos, tras una dosis única de lesinurad 200 mg, las medias geométricas de la $C_{máx}$ y el AUC de lesinurad fueron de 6 µg/ml y 29 µg/h/ml, respectivamente. Aparentemente, el contenido de grasa de la comida no afectó a la farmacocinética de lesinurad. En los ensayos clínicos, Zurampic se administró con alimentos, ya que la reducción del ácido úrico sérico mejoraba en esas condiciones. Zurampic se administra como una mezcla 50:50 de atropisómeros de lesinurad. La proporción de AUC(0-24) del atropisómero 1 al atropisómero 2 fue de 44:56 porque el atropisómero 1 está sometido a un metabolismo más extenso que el atropisómero 2, produciendo que el atropisómero 1 tenga una exposición plasmática menor que el atropisómero 2. Distribución. Lesinurad se une en gran medida (más del 98%) a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. La unión a proteínas plasmáticas no se altera significativamente en pacientes con insuficiencia renal o hepática. El volumen de distribución medio de lesinurad en el estado estacionario fue de unos 20 l tras la administración intravenosa. Los cocientes medios plasma/sangre del AUC y la $C_{máx}$ de lesinurad fueron aproximadamente de 1,8, lo que indica que la radiactividad quedó confinada en gran medida en el espacio plasmático y no hubo penetración o partición amplia en los eritrocitos. Biotransformación. Lesinurad está sometido a metabolismo oxidativo principalmente por la vía del citocromo P450 (CYP) 2C9 hasta el metabolito intermedio M3c (que no se detecta *in vivo*) y posteriormente es metabolizado por mEH al metabolito M4; la contribución de CYP1A1, CYP2C19 y CYP3A al metabolismo de lesinurad es mínima. El atropisómero 1 se metaboliza extensamente por el CYP2C9, mientras que el atropisómero 2 se metaboliza mínimamente por el CYP2C9 y CYP3A4. No está claro si las exposiciones plasmáticas a los metabolitos son mínimas. No se sabe que los metabolitos contribuyan a los efectos hipouricemiantes de lesinurad. Eliminación. El aclaramiento renal es de 25,6 ml/min (CV=56%). Lesinurad se une mucho a proteínas y el aclaramiento renal es alto (en comparación con la tasa de filtración glomerular típica en seres humanos), lo que indica que la secreción activa desempeña un papel importante en la excreción renal de lesinurad. En los siete días siguientes a una única administración de lesinurad radiomarcado, el 63% de la dosis radioactiva administrada se recuperó en la orina y el 32% en las heces. La mayor parte de la radioactividad recuperada en la orina (>60% de la dosis) tuvo lugar en las primeras 24 horas. El lesinurad no modificado en la orina supuso aproximadamente el 30% de la dosis. La vida media (t½) de lesinurad fue de unas 5 horas tras una dosis única. Lesinurad no se acumula tras dosis múltiples. Linealidad/No linealidad. Tras la administración múltiple de Zurampic una vez al día, no hubo indicios de cambios dependientes del tiempo en las propiedades farmacocinéticas, conservándose la proporcionalidad de la dosis. Evaluación de interacciones *in vitro*. Lesinurad se metaboliza principalmente por el CYP2C9 y el mEH, y en menor medida por el CYP1A1, CYP2C19 y el CYP3A. *In vitro*, lesinurad es un inhibidor del CYP2C8, pero no del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ni del mEH. Además, lesinurad es un inductor *in vitro* del CYP2B6 y del CYP3A por la vía del CAR/PXR. *In vivo*, lesinurad no es un inhibidor ni un inductor del CYP2C9 ni del 2C8, pero es un inductor de débil a moderado del CYP3A. El CYP2B6 no se ha estudiado *in vivo*. Lesinurad es un sustrato del OATP1B1, OAT1, OAT3 y del OCT1. *In vitro*, lesinurad es un inhibidor del OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 y del OCT1 en concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. Sin embargo, la actividad *in vivo* del OATP1B1, OAT1, OAT3 y del OCT1 no se afectó por lesinurad. Lesinurad no es un inhibidor *in vitro* de la glicoproteína-P, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1 ni del MATE2-K. Poblaciones especiales. *Insuficiencia renal.* El análisis farmacocinético poblacional de los datos clínicos, en pacientes con gota tratados hasta 12 meses, evidenció aumentos de la exposición de lesinurad de aproximadamente 12%, 31% y 65% en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal. Tras la administración de una dosis única de lesinurad a individuos con insuficiencia renal en comparación con los individuos con función renal normal, la $C_{máx}$ y el AUC de lesinurad fueron, respectivamente, el 36% y 30% más altos (200 mg) en pacientes con insuficiencia renal leve (eCrCl de 60 a 89 ml/min), el 20% y 73% más altos (200 mg) y el 3% y 50% más altos (400 mg) en pacientes con insuficiencia renal moderada (eCrCl de 30 a 59 ml/min), y el 13% más altos y 113% más altos (400 mg) en pacientes con insuficiencia renal grave (eCrCl <30 ml/min). *Insuficiencia hepática.* Tras la administración de una dosis única de 400 mg de lesinurad en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh), la $C_{máx}$ de lesinurad fue comparable a la de los individuos con función hepática normal, mientras que el AUC de lesinurad fue un 7% y un 33% más alta, respectivamente, que en los individuos con función hepática normal. No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). *Metabolizadores pobres por el CYP2C9.* Aproximadamente la mitad de una dosis oral de lesinurad se elimina por la vía metabólica del CYP2C9. Se estudió el efecto del genotipo CYP2C9 sobre la farmacocinética de lesinurad en 8 sujetos sanos y 59 pacientes con gota tras la administración diaria de dosis de lesinurad de entre 200 mg y 600 mg, en ausencia o presencia de un inhibidor de la xantina oxidasa. A la dosis de 400 mg, en comparación con los metabolizadores extensivos para el CYP2C9 (CYP2C9 *1/*1 [N=41]), se observaron mayores exposiciones de lesinurad en metabolizadores intermedios (CYP2C9 *1/*3 [N=4], aproximadamente un aumento del AUC del 22%) y metabolizadores pobres por el CYP2C9 (CYP2C9 *3/*3 [N=1], un aumento del AUC de aproximadamente el 111%), junto con una mayor excreción renal de lesinurad. No obstante, los valores individuales se encontraban dentro del rango observado en los sujetos que eran metabolizadores extensivos. Los pacientes que, en función de los antecedentes o la experiencia previa con otros sustratos del CYP2C9, se sabe o se sospecha que son metabolizadores pobres por el CYP2C9, deben usar Zurampic con precaución (ver sección 4.4). *Otras poblaciones especiales.* Según el análisis de la farmacocinética poblacional, la edad, el sexo, la raza y el origen étnico no tienen un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de lesinurad. Según simulaciones en modelos, es predecible que los pacientes con insuficiencia renal moderada y una actividad del CYP2C9 reducida (administración conjunta de un inhibidor del CYP2C9 o un metabolizador pobre del CYP2C9) tengan un aumento en el AUC de aproximadamente un 200% en comparación con una función renal normal y una actividad del CYP2C9 no alterada. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**. Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes**. Núcleo del comprimido. Hipromelosa, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, crospovidona tipo A, estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido. Hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, carmín de índigo, azul brillante FCF. **6.2 Incompatibilidades**. No procede. **6.3 Precauciones especiales de eliminación**. Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**. Grünenthal GmbH. Zieglerstr. 6. 52078 Aachen. Alemania Tel.: +49-241-569-0. **8. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**. 17 Mayo 2017. **PRESENTACIÓN Y PRECIO**. Zurampic 200 mg comprimidos recubiertos con película: Envase con 30 comprimidos, PVP: 37,83 €, PVPIVA: 39,34 €. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN**. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida y Cupón Precinto con Visado de Inspección. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

Con la colaboración de:

M-ZUR-ES-07-19-0001