



universidad
de león



Facultad de
Ciencias de la Salud

GRADO EN
Curso Académico 2019-20

TRABAJO DE FIN DE GRADO

TITULO:

ALUMNO:

TUTOR:

León, 18 de Junio de 2020

ÍNDICE

| | |
|---------------------------------|-----------|
| 1. Resumen | Página 3 |
| 2. Introducción | Página 4 |
| • Objetivos | Página 10 |
| • Justificación | Página 11 |
| 3. Material y métodos | Página 12 |
| 4. Resultados y discusión | Página 13 |
| 5. Conclusión | Página 22 |
| 6. Bibliografía..... | Página 23 |

RESUMEN

En el tratamiento de la hiperuricemia se utilizan dos fármacos principalmente, ambos inhibidores de la enzima xantina oxidasa, el alopurinol y el febuxostat. Estos dos compuestos comparten el mismo mecanismo de acción, sin embargo, encontramos diferencias importantes en su farmacocinética, tanto en su metabolismo como en su excreción.

Esta revisión bibliográfica trata de realizar una comparación de ambos fármacos hipouricemiantes, centrándose en la literatura científica de los últimos cinco años.

En la revisión, se encuentran resultados dispares, se deduce que el febuxostat es un fármaco más eficaz, en cambio, el alopurinol es más seguro debido a que el febuxostat presenta un riesgo de mortalidad más elevado. Asimismo también se revisan nuevas aplicaciones de ambos compuestos, destacando el uso del alopurinol en el tratamiento de la leishmaniosis y en su posible uso para disminuir el daño que se produce en la asfixia durante el parto. Igualmente el febuxostat podría utilizarse en el tratamiento de la encefalomiелitis autoinmune. Por tanto, el alopurinol sería el fármaco de primera elección para el tratamiento de la hiperuricemia y el febuxostat se podría utilizar en casos en los que el anterior no fuese una opción.

INTRODUCCIÓN

El ácido úrico es un compuesto presente en nuestro organismo de forma fisiológica, que se obtiene del metabolismo de las purinas, las cuales se transforman en ácido úrico gracias a la enzima xantina oxidasa. Este compuesto se describe por primera vez en 1776 por el farmacéutico suizo Carl Scheel, y ya en 1848 se asocia el ácido úrico con diversos procesos patológicos, principalmente la gota. [1]

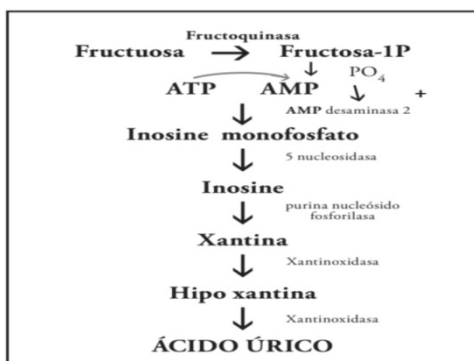


Figura 1. Metabolismo del ácido

La excreción del ácido úrico, es en su mayor parte renal, hasta un 70%, aunque también se elimina una tercera parte a través de las heces y además en presencia de estrés oxidativo, el ácido úrico se metaboliza en alantoína, parabanato y aloxano. [1]

Una disminución de esta excreción provoca una hiperuricemia, cuya definición bioquímica encuentra su punto de corte en 6,8 mg/dL en plasma. Esta disminución se puede asociar a enfermedades clínicas como la hipertensión o una acidosis sistémica, o producida por diversos fármacos como los diuréticos, la levodopa o el etanol. [1]

Sin embargo, la hiperuricemia no sólo se debe a un descenso de la excreción de ácido úrico, también puede producirse por una sobreproducción de este compuesto, ya sea por trastornos metabólicos, otras enfermedades como obesidad o psoriasis o también puede ser provocada por fármacos o componentes dietéticos. [1]

La clínica que se puede presentar cuando existen niveles altos de ácido úrico es muy diversa. [2] Podríamos destacar las enfermedades que se desarrollan por la precipitación de los cristales de urato, desde la artritis gotosa aguda, producida al precipitarse estos cristales en las articulaciones, la gota tofácea

cuando se precipitan en la piel y el tejido celular subcutáneo, hasta la nefropatía crónica cuando el depósito de los cristales de urato ocurre en el intersticio medular pudiendo provocar una fibrosis intersticial.

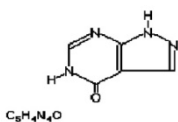
Además de estas patologías también cabe destacar que un aumento del ácido úrico a largo plazo provoca cambios hemodinámicas e histológicos a nivel renal, glomeruloesclerosis, arteriopatía y fibrosis intersticial [3], lo que conlleva el desarrollo de enfermedad renal crónica, de hecho, un porcentaje elevado de los pacientes con gota desarrollan algún grado de insuficiencia renal. [4]

Por otra parte, la hiperuricemia se relaciona con enfermedades como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, síndrome metabólico y alteraciones cardiovasculares. [1]

Para disminuir o evitar esta hiperuricemia, existen diversos tratamientos, el American College of Rheumatology (ACR) recomienda los inhibidores de la xantina oxidasa como el alopurinol o el febuxostat para conseguir este objetivo. [5]

El **alopurinol** es un análogo de purina hipoxantina y un fármaco antioxidante que actualmente se usa como tratamiento de muchas enfermedades y no solo para disminuir la hiperuricemia.

Fue desarrollado en la década de 1950 por Getrude Elion [6] y su equipo cuando buscaban fármacos antileucémicos, por ello encontraron un análogo estructural de las purinas y pirimidinas, que en un principio creyeron que podría interferir en la síntesis de los nucleótidos, sin embargo descubrieron que esta sustancia era un inhibidor y también un sustrato de la xantina oxidasa. El compuesto químico que descubrieron fue el 4-hidroxipirazolo (3,4-d) pirimidina.



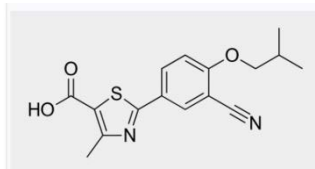
Fórmula molecular: C₅H₄N₄O

Figura 2. Fórmula química del alopurinol

El **febuxostat** es un potente inhibidor no purínico de la xantina oxidasa. Es un fármaco mucho más reciente que el anterior, desarrollado en Japón, aparece en 2008 y es a partir de 2009 que la FDA (Food and Drug Administration)

aprueba su uso en EEUU, luego en 2010 empezó a estar disponible en Europa y a partir de 2011 en Japón. [7]

El compuesto químico del que hablamos en este caso es el ácido 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxil.



Formula molecular: C₁₆H₁₆N₂O₃S

Figura 3. Fórmula química del febuxostat

Las propiedades farmacocinéticas de estos dos compuestos se recogen en la tabla 1.

Tabla 1. Propiedades farmacocinéticas del alopurinol y el febuxostat [8][9][10]

| Alopurinol | Febuxostat |
|--|---|
| <p><u>Absorción:</u> relativa rapidez tras la ingestión, se absorbe bien en el tubo digestivo alcanzando concentraciones máximas plasmáticas a los 30-60 minutos</p> <p><u>Metabolización:</u> renal, conversión metabólica a aloxantina (metabolito activo con una vida media biológica de 18 a 36 horas)</p> <p><u>Excreción:</u> renal_fundamentalmente, aunque el 20% se excreta en las heces. Tiene una vida media (t_{1/2}) de 2 a 3 horas por la conversión a aloxantina.</p> | <p><u>Absorción:</u> se absorbe rápidamente tiempo máximo (t_{max}) 1-1´5 horas y de forma eficaz (aproximadamente el 84%)</p> <p><u>Distribución:</u> unión con proteínas plasmáticas, principalmente la albumina</p> <p><u>Metabolización:</u> hepática fundamentalmente, un 35% por oxidación y un 40% por glucoronidación de acilo</p> <p><u>Excreción:</u> 50%heces y 50% renal. Tiene una vida media (t_{1/2}) inicial de 2 horas</p> |

En la tabla 2 se recoge el mecanismo de acción así como los efectos bioquímicos que ambos compuestos producen en el organismo.

Tabla 2. Mecanismos de acción del alopurinol y el febuxostat ^{[8][9][10]}

| Alopurinol | Febuxostat |
|---|---|
| <u>Mecanismo de acción:</u> inhibición de la xantina oxidasa | <u>Mecanismo de acción:</u> inhibidor selectivo de la xantina oxidasa |
| <u>Efectos bioquímicos:</u> disminuye el nivel de ácido úrico | <u>Efectos bioquímicos:</u> disminuye los niveles de ácido úrico |

En el mismo sentido, en la tabla 3 se recogen las principales interacciones de ambos compuestos con distintos fármacos.

Tabla 3. Interacciones de alopurinol y febuxostat a diferentes fármacos ^{[8][9][10]}

| Alopurinol | Febuxostat |
|--|---|
| <p>-Aumenta acción y toxicidad de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6-mercaptopurina • Azatriopina • Arabinósido de adenina • Ciclosporina <p>-Aumenta efectos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teofilina • Warfarina • Anticoagulantes cumarínicos <p>-Aumenta la frecuencia de erupción cutánea con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ampicilina/amoxicilina <p>-Efecto disminuido por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probenecid • Salicilatos(en altas dosis) <p>-Aumenta la concentración máxima plasmática:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Didanosina | <p>-Aumento del metabolismo y disminución de la eficacia por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inductores potentes de la glucoronidación: <p>-Aumenta la concentración al administrarlo conjuntamente con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azatioprina (toxicidad grave) |

En las tablas 4 y 5 se recogen, respectivamente las principales reacciones adversas y aplicaciones clínicas de ambos compuestos.

Tabla 4. Reacciones adversas del alopurinol y el febuxostat ^{[8][9][10]}

| Alopurinol | Febuxostat |
|--|--|
| <p>-Hipersensibilidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre <p>-Erupciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Macopapulosa (más frecuente) • Pruríticas • Eritematosas <p>-Lesión exfoliativa</p> <p>-Urticaria</p> <p>-Leucopenia</p> <p>-Artralgias</p> <p>-Aumento de TSH (hormona estimulante del tiroides)</p> <p>-Agranulocitosis, trombocitopenia y anemia aplásica (poco frecuentes)</p> | <p>-Hipersensibilidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Steven-Jhonson • Necrólisis epidémica toxica • Reacciones anafilácticas agudas/ shock <p>-Crisis aguda de gota</p> <p>-Cefalea</p> <p>-Diarrea</p> <p>-Nauseas</p> <p>-Exantema</p> <p>-Aumento de creatinfosfoquinasa en sangre</p> <p>-Anomalías en las pruebas de función hepática</p> <p>-Agranulocitosis</p> <p>-Edema</p> |

Tabla 5. Aplicaciones clínicas del alopurinol y el febuxostat ^{[8][9][10]}

| Alopurinol | Febuxostat |
|--|---|
| <p>-Hiperuricemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de gota • Tratamiento de nefropatía por ácido úrico (primaria y secundaria) • Evitar formación de cálculos de ácido úrico • Prevenir depósitos de urato y sus consecuencias <p>-Infecciones por protozoos (leishmaniosis y tripanosoma cruzi)</p> <p>-Enfermedad inflamatoria intestinal</p> <p>-Hepatitis autoinmune</p> <p>-Beneficios en medicina cardiovascular y reproductora</p> <p>-Mejora disfunción endotelial y capacidad de ejercicio en pacientes con cardiopatías isquémicas</p> <p>-Propiedades neuroprotectoras para prevenir la asfixia al nacer</p> | <p>-Hiperuricemia crónica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prevención y tratamiento de hiperuricemia en pacientes sometidos a quimioterapia para neoplasias hematológicas malignas con un riesgo intermedio o alto de síndrome de lisis tumoral |

OBJETIVOS:

- **Objetivo general:** Realizar una revisión bibliográfica de artículos publicados en los últimos años para determinar las principales diferencias entre el alopurinol y el febuxostat y conocer cual de los dos es más eficaz y seguro.

- **Objetivos específicos:**
 - Conocer las distintas aplicaciones clínicas de ambos fármacos además de su utilización como hipouricemiante.
 - Determinar el mejor tratamiento para la hiperuricemia.
 - Describir las reacciones adversas que pueden tener estos fármacos.

JUSTIFICACIÓN:

En la actualidad la hiperuricemia es un problema de salud muy presente sobretodo en países desarrollados, aunque los países en vías de desarrollo no están exentos de este problema.

En Europa la prevalencia de esta enfermedad varía de un 0,9 a un 2,5 % siendo concretamente en España de un 2,5%. ^[11] Como se ha descrito anteriormente la hiperuricemia se relaciona con muchas más enfermedades. Por ejemplo, la hiperuricemia asintomática es un factor de riesgo y de progresión de la enfermedad renal crónica y de enfermedades cardiovasculares, además la gota en concreto es el tipo de artritis más frecuente en nuestros días.

Por estos motivos, el control del ácido úrico es un tema de salud extremadamente importante y este trabajo se centra en los fármacos hipouricemiantes, en concreto en los inhibidores de la enzima xantina oxidasa. Conocer cual de estos fármacos puede ser más eficaz y seguro a la hora de controlar los niveles de ácido úrico de la población permite disminuir el gasto sanitario a largo plazo, al prevenir enfermedades y otras complicaciones asociadas con la hiperuricemia.

MATERIAL Y METODOS

Diseño: El tipo de estudio realizado es una revisión bibliográfica. Este estudio es descriptivo, observacional, trasversal y retrospectivo, en el que se comparan dos fármacos hipouricemiantes, ambos inhibidores de la enzima xantina oxidasa.

Estrategia de búsqueda: Para la búsqueda bibliográfica se ha consultado las siguientes bases de datos:

- Pubmed:
- Scielo
- Google scholar
- Web of science

Palabras clave: “Allopurinol”, “Febuxostat”, “Allopurinol” AND “Febuxostat”, “hiperuricemia gout”, “hiperuricemia”, “Allopurinol” AND “inflammatory bowel disease”

Criterios de inclusión:

- Artículos relacionados con el uso del alopurinol en la actualidad
- Artículos relacionados con el uso del febuxostat en la actualidad
- Ensayos clínicos que comparen la efectividad de febuxostat y alopurinol
- Artículos publicados entre 2015 y 2020 a excepción de uno, publicado en 2012, que por su relevancia, ha sido incluido también.
- Artículos publicados en español o en inglés
- Artículos que se pudieran encontrar de forma gratuita y completa

Criterios de exclusión:

- Artículos relacionados con animales, a excepción de dos artículos relacionados con posibles aplicaciones de los fármacos en los que se han realizado ensayos clínicos en animales.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Pasamos a comentar los resultados obtenidos de la búsqueda realizada. En primer lugar describiremos, en orden cronológico, de forma breve, los principales artículos.

Artículo 1:

-Título: Comparison of febuxostat and allopurinol for hiperuricemia in cardiac surgery patients with cronical kidney disease (NU-FLASH trial for CKD) (Sezai et al., 2015)

-Tipo de estudio: Longitudinal, prospectivo, analítico y observacional

-Participantes: 141 participantes de estos, 109 tenían una tasa de filtrado glomerular de 60 mL/min, y 87 enfermedad renal crónica en estadio 3

-Resultados importantes: El febuxostat redujo el acido úrico más rápido en pacientes con enfermedad renal crónica y de forma más segura que el alopurinol.

Artículo 2:

-Título: Cost –Effectiveness analysis of allopurinol versus febuxostat in chronic gout patients: A U.S payers perspective. (Gandhi et al., 2015)

-Tipo de estudio: Longitudinal, prospectivo, analítico y observacional

-Resultados importantes: Al comparar la relación coste-efectividad del alopurinol 300 y el febuxostat 80 a lo largo de 5 años se determinó que el febuxostat es más rentable que el alopurinol ya que su coste es mayor pero su efectividad también es mucho mayor, un porcentaje de éxito tras su uso de 72% frente a un 42%.

Artículo 3:

-Título: Long term follow up of dogs with leishmaniosis treated with meglumine antimoniate plus allopurinol vs miltefosine plus allopurinol. (Manna et al., 2015)

-Tipo de estudio: Estudio longitudinal, analítico y experimental

-Participantes: 18 perros con leishmaniosis se dividen en dos grupos ambos son tratados con alopurinol combinado con distintos fármacos

-Resultados importantes: Como conclusiones principales se reitera que el tratamiento con alopurinol es esencial como terapia de mantenimiento.

Artículo 4:

-Título: Neuroprotection with hipotermia and allopurinol in an animal model of hypoxic-ischemic injury: is it a gender question? (Rodríguez et al., 2017)

-Tipo de estudio: Transversal, descriptivo y ecológico

-Resultados importantes: El alopurinol podría servir para tratar la encefalopatía hipóxico isquémica, en la literatura se encuentra que el fármaco atraviesa la placenta y alcanza concentraciones altas en el neonato. Un estudio encuentra que administrando 40 mg/kg IV se disminuye la formación de radicales libres, otro de ellos no encuentra diferencias entre usar alopurinol o no. Otro de los estudios revisados indica que administrar alopurinol IV a la madre durante el parto en fetos con probabilidades de hipoxia disminuye los niveles de biomarcadores de daño cerebral.

Artículo 5:

-Título: Febuxostat ameliorates secondary progressive experimental autoimmune encephalomyelitis by restoring mitochondrial energy production in GOT2-dependent manner. (Honorat et al., 2017)

-Tipo de estudio: Estudio longitudinal, analítico y experimental

-Participantes: Ratones a los que se administra febuxostat

-Resultados importantes: El febuxostat realiza una protección mitocondrial de las neuronas, mejorando el daño neuronal en la encefalomyelitis experimental progresiva al promover respuestas protectoras a la disfunción mitocondrial

Artículo 6:

-Título: Optimizing thiopurine therapy in inflammatory bowel disease among 2 real-life intercept cohorts: effect of allopurinol comedication? (Meijer et al., 2017)

-Tipo de estudio: Estudio longitudinal, analítico y observacional

-Participantes: 105 pacientes con tratamiento para la enfermedad inflamatoria intestinal

-Resultados importantes: Se concluye que el alopurinol mejora la tolerancia a la tiopurina en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Artículo 7:

-Titulo: Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout (White et al., 2018)

-Tipo de estudio: Longitudinal, prospectivo, analítico y observacional

-Participantes: 6198 pacientes con enfermedad de gota y enfermedad cardiovascular establecida.

-Resultados importantes: El tratamiento con febuxostat provoca eventos cardiovasculares importantes similares al alopurinol, en cambio la tasa de muertes es mayor en pacientes tratados con febuxostat.

Artículo 8:

-Titulo: Assessment of Cardiovascular Risk in Older Patients with Gout Initiating Febuxostat versus Allopurinol: a Population- based Cohort Study (Zhang et al., 2018)

-Tipo de estudio: Longitudinal, prospectivo, analítico y observacional

-Participantes: 99744 pacientes con gota y de más de 65 años.

-Resultados importantes: El inicio de tratamiento de hiperuricemia con febuxostat o alopurinol no da lugar a ninguna diferencia en riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria o nuevo fallo del corazón, sin embargo a largo plazo, hay un aumento de la mortalidad por cualquier causa usando febuxostat pero no usando alopurinol.

Artículo 9:

-Titulo: Comparative effectiveness of allopurinol versus febuxostat for preventing incident dementia in older adults: a propensity-matched analysis (Shing et al., 2018)

-Tipo de estudio: Longitudinal, prospectivo, analítico y observacional

-Participantes: 35030 pacientes en tratamiento con hipouricemiantes de los cuales 2591 tenían una demencia incidente.

-Resultados importantes: Dosis elevadas de alopurinol y febuxostat de 40 mg se asocia con menor riesgo de un nuevo diagnóstico de demencia.

Artículo 10:

-Titulo: Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trails (Bredemeier et al., 2018)

-Tipo de estudio: Trasversal, descriptivo y ecológico

-Resultados importantes: Como conclusiones más importantes los inhibidores de la xantina oxidasa ejercen un efecto protector en eventos cardiovasculares duros. Algunos estudios dicen que el Febuxostat aumenta el riesgo a largo plazo de sufrir eventos cardiovasculares

Artículo 11:

-Titulo: Efficacy of high dose allopurinol in reducing left ventricular mass in patients with left ventricular hypertrophy by comparing its efficacy with Febuxostat-a randomized controlled trial. (Lal et al., 2018)

-Tipo de estudio: Estudio longitudinal, prospectivo, analítico y experimental

-Participantes: 76 pacientes divididos en dos grupos.

-Resultados importantes: El alopurinol reduce la masa ventricular izquierda, mejora la función endotelial vascular, por sus efectos antiisquémicos. El alopurinol y el febuxostat al inhibir la xantina oxidasa disminuyen el estrés exudativo, disminuyendo así la hipertrofia ventricular izquierda. Se evidencia que el alopurinol mejora más la función cardiaca que el febuxostat y además es más benigno a dosis más altas (se tolera mejor).

Artículo 12:

-Titulo: Nuevas evidencias en el manejo de la gota. (Peral et al., 2018)

-Tipo de estudio: Trasversal, descriptivo y ecológico

-Resultados importantes: Las principales recomendaciones en el tratamiento hipouricemiante son:

-En pacientes con una función renal normal, el tratamiento de primera elección es el alopurinol por su eficacia, seguridad y bajo coste.

-En pacientes con función renal alterada se debe ajustar la dosis de alopurinol al aclaramiento de creatinina y sino se de cambiar por febuxostat

-Aumentar progresivamente el febuxostat hasta 40 mg y asociarlo con colchicina

Artículo 13:

-Titulo: Behavioral and neurodevelopmental outcome of children after maternal allopurinol administration during suspected fetal hipoxia: 5 years follow up of the ALLO-trial (Klumper et al., 2018)

-Tipo de estudio: Estudio longitudinal, analítico y experimental

-Participantes: 222 fetos y 138 niños de los cuales 73 recibieron alopurinol y 65 placebo

-Resultados importantes: A los cinco años del nacimiento a los niños se les realizaban dos cuestionarios:

-ASQ (Age and stages questionnaire): tras realizar este cuestionario 11 niños tratados con alopurinol presentaban comportamientos anormales al igual que otros 11 tratados con placebo

-CBLC (Child behavior checklist): los resultados de este cuestionario fueron 21 niños tratados con alopurinol tenían un desarrollo anormal así como otros 12 que recibieron placebo.

Artículo 14:

-Titulo: Switching from allopurinol to febuxostat: efficacy and safety in the treatment of hiperuricemia in renal transplant récipes. (Ly et al., 2019)

-Tipo de estudio: Longitudinal, prospectivo, analítico y observacional

-Participantes: 46 pacientes receptores de trasplante renal con hiperuricemia

-Resultados importantes: Al inicio del estudio un 91,7% de los pacientes que empezaron a tratarse con alopurinol presentaban hiperuricemia. En el caso de

los pacientes que se trataban con febuxostat un 90,9% de ellos presentaba hiperuricemia. A los seis meses los pacientes tratados con febuxostat redujeron a 18,2% la prevalencia de hiperuricemia, frente a los tratados con alopurinol quienes redujeron este porcentaje a 70,8%.

En los distintos artículos consultados existe controversia sobre cual de ambos fármacos es más eficaz. Si es cierto que el febuxostat es un compuesto más potente que el alopurinol incluso en dosis mucho más bajas, las dosis más utilizadas de este son 40 mg y 80 mg al día, mientras que las dosis usadas para el alopurinol son entre 200 y 600 mg al día. ^[11] En diversos estudios se comprueba que la incidencia de hiperuricemia disminuye con mayor rapidez en pacientes tratados con febuxostat que en pacientes tratados con alopurinol.

Además de esto, uno de los artículos revisados afirma que en pacientes con trasplante renal, el uso de febuxostat es más efectivo, ya que tras un tratamiento durante seis meses con este fármaco se redujo la prevalencia de hiperuricemia de un 90,9% a un 18,2%. Sin embargo, en pacientes que presentando las mismas condiciones fueron tratados con alopurinol esta prevalencia disminuyó de un 91,7% a un 70,8%. ^[11] Otra investigación centrada en pacientes con enfermedad renal crónica y tratamiento hipouricemiante, expone que el febuxostat reduce de forma más rápida el ácido úrico, además de tener un efecto renoprotector superior al del alopurinol ^[7], esto se podría explicar porque el alopurinol es menos liposoluble, sufre excreción renal y su metabolito está activo, al contrario que el febuxostat cuyo metabolismo es fundamentalmente hepático y su metabolito inactivo. Por estos motivos, las dosis de alopurinol se ven reducidas en pacientes con enfermedad renal crónica y el uso de febuxostat es más seguro en estos casos.

Por los motivos anteriormente expuestos, en Estados Unidos se realizó un análisis sobre la relación coste efectividad entre el alopurinol y el febuxostat en un periodo de 5 años, debido a que el febuxostat tiene un éxito hipouricemiante mayor que el alopurinol, se dedujo que este sería más rentable. ^[12]

En contraposición a todo esto, existe literatura científica que advierte sobre los riesgos que se producen con el uso del febuxostat frente al alopurinol. ^[13] El

ensayo CARES nos muestra que el tratamiento con febuxostat tiene una mortalidad significativamente superior al mismo tratamiento con alopurinol, este ensayo muestra que si bien es cierto el febuxostat reduce los niveles de ácido úrico por debajo de 6 mg/dl de forma más rápida que el alopurinol, la tasa de eventos cardiovasculares en pacientes que se trataron con febuxostat es de 74% mientras que en pacientes con alopurinol es del 60%. [13]

Otra investigación que se realizó en pacientes que presentaban un diagnóstico de gota y una edad de 65 años o más. El estudio en un primer momento no dio lugar a diferencias en riesgo de eventos cardiovasculares al inicio del tratamiento con estos dos fármacos. Sin embargo, a largo plazo, se observó un aumento de la mortalidad producida por cualquier causa usando febuxostat. [14]

Otro estudio propone la hipótesis de que es el uso prolongado de febuxostat el que incrementa el riesgo de mortalidad, no obstante los resultados que se obtuvieron no fueron significativos. [15]

Existe un ensayo que se realizó para comparar la eficacia de altas dosis de alopurinol en relación con el febuxostat en pacientes que presentaban una hipertrofia ventricular izquierda, se comprobó que el alopurinol reducía la masa ventricular izquierda por lo que mejoraba la función cardíaca, mientras que el febuxostat no lo hacía, a pesar de ser también un inhibidor de la xantina oxidasa. [16] En este estudio también se comprobó que en casos así el alopurinol es mucho más benigno, incluso en dosis altas, que el febuxostat, debido a su efecto antihipertensivo, el cual se produce cuando se bloquea la actividad de la xantina oxidasa, generando especies reactivas de oxígeno, pudiendo así disminuir el daño de las células endoteliales y el miocardio, mejorando también la vasodilatación endotelial y la rigidez arterial. En cambio, el febuxostat no posee estas propiedades protectoras frente a eventos cardiovasculares, lo cual podría ser debido a que no es un análogo de la purina.

También existe información relacionada con ambos fármacos que busca encontrar nuevas aplicaciones, refiriéndonos a los inhibidores de la xantina oxidasa. Se realizó un estudio que pretendía evaluar el uso del alopurinol o el febuxostat para prevenir la demencia incidente en adultos mayores, basándose

en la premisa de que podría existir una relación entre el ácido úrico (el cual tiene una acción prooxidante y antioxidante) y la demencia, esta acción antioxidante realiza un efecto potencialmente neuroprotector y por tanto la hiperuricemia estaría asociada a una mejor cognición y a un menor riesgo de demencia.^[17] Tras realizar un primer estudio de cohortes no se pudo encontrar una asociación entre dosis prolongadas de alopurinol o febuxostat y reducciones significativas del riesgo de demencia. Sin embargo otro estudio afirma que comparando pacientes con gota, tratados y sin tratar, aquellos pacientes tratados con los fármacos mencionados tendrían probabilidades mucho más bajas de desarrollar una demencia.^[17] Esto podría ser debido a que al tomar altas dosis de alopurinol o febuxostat disminuimos el estrés oxidativo, el cual está relacionado con la disfunción mitocondrial y por tanto con procesos neurodegenerativos. Sin embargo, todo esto se basaría en la premisa de que la hiperuricemia se asocia con un menor riesgo de demencia, pero también existe evidencia científica de que la hiperuricemia se puede asociar con un mayor riesgo de desarrollo de demencias por lo que es un tema que aún está en investigación.^[17]

En cuanto a las nuevas aplicaciones, varias revisiones relacionan el poder del alopurinol en el tratamiento de la encefalopatía hipóxico isquémica en los neonatos.^[18] Hay ensayos clínicos en marcha, basados en la relación entre la enzima xantina oxidasa implicada en el daño oxidativo y en la capacidad de esta de secuestrar radicales libres. Como el alopurinol es un fármaco con capacidad de atravesar la placenta y alcanzar con rapidez al neonato, se podría utilizar para disminuir el daño que se produce con la asfixia durante el parto. Hay un estudio realizado en madres que iban a dar a luz y de las que se sospechaba que iba a producirse una hipoxia fetal durante el parto.^[19] A estas madres, se les administró alopurinol y placebo, revelando que no existe diferencia en el desarrollo posterior del niño a pesar de recibir alopurinol, por lo que se dedujo que no habría prueba de que este fármaco pudiera utilizarse en el tratamiento de esta hipoxia. Sin embargo, otro estudio revela que administrar alopurinol intravenoso a la madre durante el parto de fetos con hipoxia disminuye los niveles de biomarcadores del daño cerebral.^[20] Esta nueva

aplicación se encuentra actualmente en estudio y con el tiempo se podrá conocer su resultado.

Por otra parte, es conocida la utilidad que tiene el alopurinol en el tratamiento de la leishmaniosis, sobre todo como terapia de mantenimiento. ^[21]

Por último, se puede destacar el uso de este fármaco para optimizar la terapia con tiopurina en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal mejorando el beneficio clínico sostenido y la tolerabilidad al tratamiento. ^[22]

En relación con el febuxostat, existe un ensayo que asocia este fármaco con el tratamiento de la encefalomiелitis autoinmune. Tras un estudio experimental con ratones se determinó que este fármaco proporciona una protección mitocondrial de las neuronas mejorando por tanto el daño neuronal. ^[23] Con este estudio además se plantea la hipótesis de que el febuxostat podría mejorar el estado hipóxico de los tejidos periféricos al mejorar las funciones endoteliales de estos.

CONCLUSIÓN

1. Tanto el alopurinol como el febuxostat son fármacos hipouricemiantes y ambos tienen el mismo mecanismo de acción y la misma acción farmacológica.
2. Ambos fármacos poseen propiedades muy diversas y es por ello que no se pueden utilizar indistintamente.
3. El fármaco de primera elección para el tratamiento de la hiperuricemia sería el alopurinol, ya que tiene porcentajes más bajos de mortalidad y se podría utilizar el febuxostat en los casos en los que el alopurinol no fuese efectivo o se presentarían problemas de hipersensibilidad.
4. El alopurinol además de disminuir el ácido úrico, se puede usar en el tratamiento de la leishmaniosis.
5. Podrían aparecer nuevas aplicaciones clínicas en los próximos años para ambos fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vázquez-Ávila JA., Zetina-Martinez M., Duarte-Mote J. Hiperuricemia e hipertensión sistémica: ¿cuál es la relación? *Med Int Méx.* 2018; 34(2): 278-287
2. Peral M.L., Calabuig I., Collado M.A. Nuevas evidencias en el manejo de la gota. *Sociedad Valenciana de Reumatología.* 2018;7(4):12-16
3. Aranguren F., Morales ME., González L., Russomando S., Salazar M., Traversa MA., et al. Aspectos metabólicos y complicaciones de la hiperuricemia. *Revista de nefrología diálisis y trasplante.* 2015; 35(3):140-152
4. Gunawardhana L., Becker M.A., Whelton A., Hunt B., Castillo M., Saag K. Efficacy and safety of febuxostat extended release and immediate release in patients with gout and moderate renal impairment: phase II placebo-controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2018; 20 (99)
5. Borghi C., Narkiewicz K., Mancia G. Uric acid and xantine-oxidase inhibitors in patients with gout: A re-assesmente and an update. *CJ.* 2019; 26(1): 99-101
6. Simsek M., Opperman R., Mulder C., Lambalk C., de Boer N. The teratogenicity of allopurinol: A comprehensive review of animal and human studies. *Reproductive Toxicology.* 2018;81:180-187
7. Sezai A., Soma M., Nakata K., Osaka S., Ishii Y., Yaoita H., et al. Comparision of febuxostat and allopurinol for hiperuricemia in cardiac surgery patients with chronic kidney disease (NU-FLASH trial for CKD) *Journal of Cardiology.* 2015; 66(4): 298-303
8. Ficha técnica Alopurinol Ratiopharm 300 mg Comprimidos EFG el 28.1.2020 en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61361/Ficha_Tenica_61361.html
9. Ficha técnica Febuxostat Aristo 80 mg Comprimidos recubiertos con película EFG el 28.1.2020 en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83576/FT_83576.html

10. García Mata C. Determinación de parámetros del método de disolución de tabletas de Alopurinol 300 miligramos aplicando espectofotometría ultravioleta visible. [Licenciatura] El Salvador; 2012
11. Li Y., Lui M., Zhang X., Lu Y., Meng J. Switching from allopurinol to febuxostat: efficacy and safety in the treatment of hiperuricemia in renal trasplant recipients. *Journal Renal failure*. 2019; 41(1): 595-599
12. Gandhi P.K., Gentry W.M., Ma Q., Bottorff M.B. Cost-effectiveness analysis of allopurinol versus febuxostat in chronic gout patients: A U.S payers perspective. *Journal of managed care& specialty pharmacy*. 2015; 21: 165-175
13. White W.B., Saag K.G., Becker M.A., Borer J.S., Gorelick P.B., Whelton A., Hunt B., et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *The new England journal of medicine*. 2018; 378: 1200-1210.
14. Zhang M., Solomon D.H., Desai R.J., Kang E.H., Lui J., Neogi T., et al. Assesment of cardiovascular risk in older patients with gout. Iniciating Febuxostat vs Allopurinol: A population-based Cohort study. *Circulation*. 2018; 138(11): 1116-1126.
15. Bredemeier M., Lopes LM., Eisenreich M.A., et al. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018; 18(24)
16. Lal B., Iqbal A., Butt N.F., Ranchawa F.A., Rathore R., Waseem T. Efficacy of high dose Allopurinol in reducing left ventricular mass in patients with left ventricular hypertrophy by comparing its efficacy with Febuxostat-a randomized controlled trial. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2018; 68 (10)
17. Shing J.A., Cleveland J.D. Comparative effectiveness of allopurinol versus febuxostat for preventing incident dementia in older adults: a propensy-matched analysis. *Arthritis Research & Therapy*. 2018; 20

18. Canovas-Ahedo M., Alonso-Alconada D. Terapia combinada frente a la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *Anales de pediatría*. 2019; 91(1):59
19. Klumper J., Kaandorp J.J., Schuit E., Groenendaal F., Koopman- Esseboom C., Mulder E.J.H., et al. Behavioral and neurodevelopmental outcome of children after maternal allopurinol administration during suspected fetal hipoxia: 5-year follow up of the ALLO-trial. *Plos One*. 2018;13(8)
20. Rodríguez-Fanjul J., Durán C., Lopez M., Goretti M., Balada R., Alcántara S., et al Neuroprotection with hipotermia and allopurinol in an animal model of hypoxic- ischemic injury: Is it a gender question? *Plos One*. 2017;12
21. Manna L., Corso R., Galiero G., Cerrone A., Muzj P., Gravino A.E. Long-term follow up of dogs with leishmaniosis treated with antimoniate plus allupurinol versus miltefosine plus allopurinol *Parasite Vectors*. 2015; 8
22. Meijer B., Seinen M.L., Van Egmond R., Bouma G., Mulder C.J.J., Van Bodegraven A.A., et al Optimizing Thiopurine Therapy in Inflammatory Bowel Disease Among Real-life Intercept Cohorts: Effect of Allopurinol Comedication? *Inflammatory Bowel Diseases*. 2017; 23: 2011-2017.
23. Honorat J.A., Nakatsuji Y., Shimizu M., Kinoshita M., Sumi-Akamaru H., Sasaki T., et al. Febuxostat ameliorates secondary progressive experimental autoimmune encephalomyelitis by restoring mitochondrial energy production in a GOT2-dependent manner. *Plos one*. 2017; 12(11)