



Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Gota

ANEXO METODOLÓGICO

Índice

1. Introducción	3
2. Metodología de elaboración	4
3. Estrategias de búsqueda bibliográfica	11
4. Tablas de evidencia	29
5. Referencias bibliográficas	133

1. Introducción

Este documento recoge una descripción breve de la metodología utilizada para elaborar la Guía de Práctica Clínica (GPC) para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Para llevar a cabo dicha metodología se han seguido una serie de pasos descritos de forma más extensa en la versión de la GPC completa.

En este anexo se incluyen también las estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas para cada una de las preguntas clínicas en formato PICO que incluye la guía. Además, se recogen de forma detallada las tablas de evidencia de los artículos que han sido seleccionados para responderlas.

En la página web de la SER (www.ser.es), en el apartado de investigación, se puede consultar la versión de la guía completa. También está disponible un documento informativo para pacientes con artritis reumatoide.

2. Metodología de elaboración

La elaboración de la guía comienza por la constitución de un grupo de trabajo multidisciplinar que integra a técnicos de la Unidad de Apoyo a la Investigación (UI) de la SER, representantes de pacientes y profesionales implicados en la asistencia sanitaria, procedentes de distintos ámbitos y especialidades: reumatología, nefrología, radiología, medicina de familia y enfermería especializada.

Esta GPC actualiza parcialmente la GuipClinGot anterior y la sustituye debido al tiempo transcurrido y la nueva evidencia disponible. La delimitación del nuevo alcance y objetivos se realizó de forma consensuada en base a la experiencia clínica e información de los profesionales sanitarios participantes.

Las preguntas clínicas se reformularon de forma específica siguiendo el formato Paciente, Intervención, Comparación y Outcome o variable de resultado (PICO). También se utilizó el formato SPICE (Setting, Perspective, Intervention, Comparison, Evaluation), para identificar evidencia cualitativa que permitiera ofrecer información desde la “perspectiva de los pacientes”.

Preguntas clínicas

Tratamiento farmacológico en monoterapia

1. ¿Cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad de los medicamentos hipouricemiantes en monoterapia en el tratamiento de la gota?

Tratamiento combinado

2. ¿Cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad de la terapia combinada en el tratamiento de la gota?

Pruebas de imagen como control de la respuesta al tratamiento

3. ¿Cuál es la utilidad de las técnicas de imagen para el seguimiento de los pacientes con gota?

Pacientes con enfermedad renal crónica

4. ¿Cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad del tratamiento en pacientes con gota y enfermedad renal crónica (ERC)?

Tratamiento de la gota en la enfermedad cardiovascular

5. Los pacientes con gota en tratamiento con medicamentos hipouricemiantes, ¿tienen mayor riesgo de desarrollar morbimortalidad cardiovascular?

Trasplante de órgano sólido

6. ¿Cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad del tratamiento en pacientes con gota y trasplante de órgano sólido?

Una vez formuladas las preguntas de la guía se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Medline (a través de Pubmed), Embase (Elsevier), Cochrane Library (Wiley Online Library) y Cinhal (EBSCOhost). Las estrategias de búsqueda se realizaron combinando términos en lenguaje libre y lenguaje controlado siguiendo el Tesauro de cada base de datos (Mesh, Entree, Decs) con el fin de equilibrar la sensibilidad y especificidad de las búsquedas.

No hubo límite temporal. Las primeras búsquedas se cerraron con fechas de finales de octubre de 2018. Posteriormente se hizo una actualización de la búsqueda con fecha de finales de noviembre de 2019. En todos los casos las búsquedas se ciñeron a estudios en humanos y a los idiomas español, inglés y francés.

Inicialmente, todas las estrategias de búsqueda se prepararon para recuperar solo estudios primarios de las bases de datos señaladas; pero cuando los resultados obtenidos con este planteamiento fueron escasos o poco significativos, se complementó con una búsqueda manual de las referencias bibliográficas de los documentos más relevantes seleccionados en la revisión. También se ha incorporado bibliografía propuesta por los investigadores y revisores a los que se ha consultado.

Para el capítulo de “Perspectiva del paciente”, se realizó una revisión sistemática de estudios científicos sobre la experiencia de los pacientes con Gota. Se utilizó el formato de pregunta SPICE y además de las fuentes anteriormente citadas, se consultó la base de datos PsycInfo. Las búsquedas se cerraron con fecha de finales de abril de 2019.

Para la gestión de las referencias encontradas se ha utilizado el gestor bibliográfico EndNote x7. La búsqueda y la selección de estudios para cada una de las revisiones fue realizada en varios pasos: 1) selección de títulos; 2) selección de resúmenes de los títulos seleccionados; 3) recopilación del texto completo de los estudios seleccionados tras la lectura de resúmenes; 4) evaluación de los mismos y exclusión de aquellos que no cumplieran los criterios de selección. Las

dudas durante el proceso de selección fueron contrastadas entre los revisores y la coordinadora metodológica y decididas por consenso.

Para evaluar el nivel de evidencia se utilizó la modificación de los niveles de evidencia del SIGN.

Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN^{1,2}

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Investigación cualitativa^a

^a Esta categoría incluye los estudios de metodología cualitativa y no está contemplada por SIGN. Los estudios incorporados han sido evaluados a nivel metodológico, incluyéndose en esta categoría aquellos estudios más rigurosos.

Grados de recomendación^b	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.

C	Un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4 ; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

v ^c	Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.
----------------	--

^bLos estudios clasificados como 1- y 2- no deberían usarse para la elaboración de recomendaciones por su alta posibilidad de sesgo.

^c En ocasiones el grupo elaborador se percata de algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, ninguna evidencia que lo soporte. En general, estos casos tienen que ver con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica. Estos mensajes no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica, sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

Q+, Q++	Evidencia extraída de estudios cualitativos relevantes y de calidad. Esta categoría no está contemplada por SIGN.
---------	---

Niveles de evidencia científica y formulación de recomendaciones para preguntas sobre Diagnóstico

(Adaptación de NICE del sistema del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford)^{1,3,4}

Niveles de evidencia científica	Tipo de evidencia científica
Ia	Revisión sistemática con homogeneidad de estudios de nivel 1 .
Ib	Estudios de nivel 1 .
II	Estudios de nivel 2 . Revisión sistemática de estudios de nivel 2 .
III	Estudios de nivel 3 . Revisión sistemática de estudios de nivel 3 .
IV	Consenso, opiniones de expertos sin valoración crítica explícita.
Estudios de Nivel 1	Cumplen:

	<ul style="list-style-type: none"> • Comparación enmascarada con una prueba de referencia ("patrón oro") válida. • Espectro adecuado de pacientes.
Estudios de Nivel 2	<p>Presentan sólo uno de estos sesgos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Población no representativa (la muestra no refleja la población donde se aplicará la prueba). • Comparación con el patrón de referencia ("patrón oro") inadecuado (la prueba que se evaluará forma parte del patrón oro o el resultado de la prueba influye en la realización del patrón oro). • Comparación no enmascarada. • Estudios casos-control.
Estudios de Nivel 3	Presentan dos o más de los criterios descritos en los estudios de nivel 2.

Grados de Recomendación	Evidencia
A	Ia o Ib
B	II
C	III
D	IV

Niveles de evidencia científica y formulación de recomendaciones para preguntas sobre Seguimiento/Pronóstico

(Modificación según Rector* de la Adaptación de NICE del sistema del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford)^{1,3-5}

Niveles de evidencia científica	Tipo de evidencia científica
Ia	Revisión sistemática con homogeneidad de estudios de nivel 1 .
Ib	Estudios de nivel 1 .
II	Estudios de nivel 2 . Revisión sistemática de estudios de nivel 2 .
III	Estudios de nivel 3 . Revisión sistemática de estudios de nivel 3 .
IV	Consenso, opiniones de expertos sin valoración crítica explícita.

Estudios de Nivel 1	<p>Cumplen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Comparación enmascarada con una prueba de referencia (“patrón oro”) válida (No aplica). – Espectro adecuado de pacientes.
Estudios de Nivel 2	<p>Presentan sólo uno de estos sesgos:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Población no representativa (la muestra no refleja la población donde se aplicará la prueba). – Comparación con el patrón de referencia (“ patrón oro”) inadecuado (la prueba que se evaluará forma parte del patrón oro o el resultado de la prueba influye en la realización del patrón oro) (No aplica). – Valoración de la prueba al seguimiento no enmascarada a valoración clínica o gold estándar si lo hubiera (Adaptada). – Pérdidas al seguimiento (Rector 2012). – Análisis secundario derivado de datos recogidos para otros fines (Rector 2012). – Diseño retrospectivo (Adaptada).
Estudios de Nivel 3	Presentan dos o más de los criterios descritos en los estudios de nivel 2.

***Modificada incorporando para la evaluación de la calidad alguno de los items de Rector 2012⁵.**

Recomendación	Evidencia
A	Ia o Ib
B	II
C	III
D	IV

Una vez finalizada la lectura crítica se procedió a la formulación de recomendaciones. Esta formulación se ha basado en la “evaluación formal” o “juicio razonado”, resumiendo previamente la evidencia para cada una de las preguntas clínicas¹. El Grupo Elaborador de la Guía (GEG) tuvo también en cuenta la calidad, cantidad y consistencia de la evidencia científica, generalidad y aplicabilidad de los resultados encontrados y la relevancia de su impacto clínico.

La graduación de la fuerza de las recomendaciones se ha realizado con el sistema modificado de SIGN². Las recomendaciones controvertidas o con ausencia de evidencia se han resuelto por consenso del grupo elaborador. Para elaborar las recomendaciones se realizaron varias reuniones, a las que asistieron los miembros del GEG.

En la elaboración de esta guía se ha incorporado la visión y perspectiva de los pacientes. Primero, se afrontó la labor de obtener información sobre la visión que los pacientes con gota tienen de su enfermedad. Mediante investigación cualitativa y utilizando la técnica de grupo de discusión varios pacientes participaron voluntariamente para contar sus experiencias y preocupaciones. Después, se realizó una RS de los estudios científicos existentes sobre la experiencia de los pacientes con gota y sus familiares y/o cuidadores. Por último, con un guion elaborado por los coordinadores de la guía y basado en las recomendaciones de la guía completa y la información cualitativa, se consensó el modelo de la versión de guía para pacientes.

Finalizadas las fases anteriores se elaboró un borrador avanzado de la GPC. El grupo de trabajo revisó cada apartado de la guía y se propuso, desde un enfoque integral, las modificaciones necesarias.

El texto de la guía fue sometido a un proceso de revisión externa con profesionales seleccionados por su conocimiento sobre la patología abordada y la metodología en la elaboración de guías.

El borrador de la versión completa de esta GPC fue sometido a un proceso de Exposición Pública por parte de socios miembros de la SER y de distintos grupos de interés (industria farmacéutica, otras sociedades científicas y asociaciones de pacientes), para lo cual estuvo disponible durante un periodo de 15 días en la página web de la SER, junto con un formulario de recogida de alegaciones, con objeto de recoger la valoración y su argumentación científica de la metodología o las recomendaciones de la GPC.

Las sociedades científicas implicadas en el desarrollo de esta guía, representadas por miembros del grupo elaborador, son la Sociedad Española de Reumatología (SER), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC), la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y la Sociedad Española de Radiología Músculo-Esquelética (SERME).

Según los avances del conocimiento y la aparición de nueva evidencia, está prevista una actualización de la guía en un plazo de 4 años.

3. Estrategias de búsqueda bibliográfica

Tratamiento farmacológico en monoterapia

Pregunta clínica 1

¿Cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad de los medicamentos hipouricemiantes en monoterapia en el tratamiento de la gota?

En cuanto al diseño de estudios se han considerado para su inclusión: metanálisis o revisiones sistemáticas de ECA, ECA y otros estudios observacionales si no hay ECA (cohortes, casos control).

En octubre de 2018 y posteriormente en actualización de noviembre de 2019 se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática específica en las siguientes bases de datos:

Cochrane Central: 114 y 77 resultados

MeSH descriptor: [Gout] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Arthritis, Gouty] explode all trees

#3 ("gout"):ti,ab,kw OR ("gouty"):ti,ab,kw OR ("tophi"):ti,ab,kw OR ("tophaceous"):ti,ab,kw OR ("tophus"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#4 (toph*):ti,ab,kw OR ("podagra"):ti,ab (Word variations have been searched)

#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

#6 MeSH descriptor: [Xanthine Oxidase] explode all trees

#7 ("Xanthine oxidase inhibitor" OR "Xanthine oxidase inhibitors" OR "xanthine oxidoreductase inhibitor" OR XOI):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#8 MeSH descriptor: [Allopurinol] explode all trees

#9 (Allopurinol OR APL OR Alopurinol OR Zyloric OR Zyloprim):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#10 MeSH descriptor: [Febuxostat] explode all trees

#11 (Febuxostat):ti,ab,kw OR (FBX):ti,ab,kw OR (Adenuric):ti,ab,kw OR (Uloric):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#12 (lesinurad OR Zurampic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#13 MeSH descriptor: [Benzbromarone] explode all trees

#14 (Benzbromarone OR Benzbromaron* OR Urinorm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#15 (Pegloticas* OR Krystexxa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#16 MeSH descriptor: [Gout Suppressants] explode all trees

#17 MeSH descriptor: [Uricosuric Agents] explode all trees

#18 ("Gout Suppressants" OR "uricosuric agent" OR "uricosuric agents" OR "uricosuric drugs" OR "uricosuric therapy"):ti,ab,kw

#19 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18

#20 #5 AND #19

#21 ("clinical conference"):pt OR ("consensus"):pt OR ("Congress"):pt OR ("editorial"):pt OR ("Letter"):pt (Word variations have been searched)

#22 ("commentary"):pt OR ("conference"):pt OR ("abstract"):pt (Word variations have been searched)

#23 #21 OR #22

#24 #20 NOT #23 with Publication Year from 2015 to 2018, in Trials (Word variations have been searched)

Medline (Pubmed): 580 y 330 resultados

("Gout"[Mesh] OR "Arthritis, Gouty"[Mesh] OR gout[Title/Abstract] OR gouty[Title/Abstract] OR toph*[Title/Abstract] OR tophi[Title/Abstract] OR tophaceous[Title/Abstract] OR podagra[Title/Abstract])

AND

("Xanthine Oxidase"[Mesh] OR "Xanthine oxidase inhibitor"[Title/Abstract] OR "Xanthine oxidase inhibitors"[Title/Abstract] OR "xanthine oxidoreductase inhibitor"[Title/Abstract] OR XOI[Title/Abstract] OR "Xanthine Oxidase/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR

"Allopurinol"[Mesh] OR Allopurinol[Title/Abstract] OR APL[Title/Abstract] OR Alopurinol[Title/Abstract] OR Zyloric[Title/Abstract] OR Zyloprim[Title/Abstract] OR

"Febuxostat"[Mesh] OR "Febuxostat"[All fields] OR FBX[Title/Abstract] OR Adenuric[Title/Abstract] OR Uloric[Title/Abstract] OR

"lesinurad"[Supplementary Concept] OR lesinurad[All fields] OR Zurampic[Title/Abstract] OR

"Benzbromarone"[Mesh] OR Benzbromarone[All fields] OR Benzbromaron*[Title/Abstract] OR Urinorm[All fields] OR

"Pegloticase"[Supplementary Concept] OR Pegloticas*[Title/Abstract] OR Krystexxa[Title/Abstract] OR

"Gout Suppressants"[Mesh] OR "Gout Suppressants" [Pharmacological Action] OR "Uricosuric Agents"[Mesh] OR "uricosuric agent" [Title/Abstract] OR "uricosuric agents"[Title/Abstract] OR "uricosuric drugs"[Title/Abstract] OR "uricosuric therapy"[Title/Abstract])

NOT ("Clinical Conference"[Publication Type] OR "Congresses"[Publication Type] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR "Published Erratum"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Comment"[Publication Type] OR mice[Title/Abstract] OR mouse[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract])

NOT ("Animals"[Mesh] NOT ("Animals"[Mesh] AND "Humans"[Mesh]))

Filters: Publication date from 2015/01/01; Spanish; French; English

Embase: 286 y 83 resultados

('gout'/exp OR 'gouty tophus'/exp OR 'gout':ab,ti OR gouty:ab,ti OR 'arthritis gouty':ab,ti OR 'tophaceous gout'/exp OR tophaceous:ab,ti OR toph*:ab,ti OR tophi:ab,ti OR podagra:ab,ti)

AND

('xanthine oxidase'/exp OR 'xanthine oxidase':tn,ab,ti OR 'xanthine oxidase inhibitor'/exp OR 'xanthine oxidase inhibitor':tn,ti,ab OR 'xanthine oxidase inhibitors':tn,ti,ab OR 'xanthine oxidase inhibitor-induced':de,ab,ti OR XOI:tn,ti,ab OR "xanthine oxidoreductase inhibitor":tn,ti,ab OR

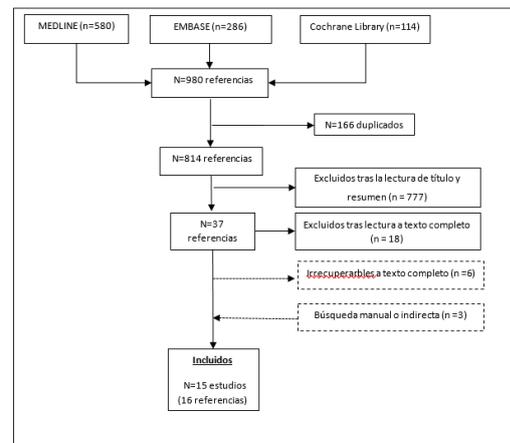
'allopurinol'/exp OR Allopurinol:tn,ab,ti OR APL:tn,ab,ti OR Alopurinol:tn,ab,ti OR Zyloric:tn,ab,ti OR Zyloprim:tn,ab,ti OR

'febuxostat'/exp OR 'febuxostat':tn,ab,ti OR FBX:tn,ab,ti OR Adenuric:tn,ab,ti OR Uloric:tn,ab,ti OR 'lesinurad'/exp OR 'allopurinol plus lesinurad'/exp OR lesinurad:tn,ab,ti OR Zurampic:tn,ab,ti OR

'benzbromarone'/exp OR Benzbromarone:de,ab,ti OR Benzbromaron*:de,ab,ti OR Urinorm:de,ab,ti OR 'allopurinol plus benzbromarone'/exp OR

'pegloticase-induced':de,ab,ti OR 'pegloticase'/exp OR 'krystexxa':tn,ti,ab OR
 pegloticas*:tn,ti,ab OR 'peguricase':tn,ti,ab OR 'puricase':tn,ti,ab OR Krystexxa:tn,ti,ab OR
 'antigout agent':de,ab,ti OR 'antigout agent':tn,ti,ab OR 'antigout agents':tn,ti,ab OR 'gout
 suppressants':tn,ti,ab OR 'gout suppressant':tn,ti,ab OR 'antigout agent'/de OR 'uricosuric
 agent'/de OR "uricosuric agent":tn,ti,ab OR "uricosuric agents":tn,ti,ab OR "uricosuric
 drugs":tn,ti,ab OR "uricosuric drug":tn,ti,ab OR "uricosuric therapy":tn,ti,ab OR "uricosuric
 therapies":tn,ti,ab)
 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim)
 NOT ('animals'/exp NOT ('animals'/exp AND 'humans'/exp)) NOT ([conference abstract]/lim OR
 [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR
 [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'conference abstract'/it OR mice:ab,ti OR mouse:ab,ti) AND
 [2015-2018]/py it)

Diagrama de flujo de los artículos



Tratamiento combinado

Pregunta clínica 2

¿Cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad de la terapia combinada en el tratamiento de la gota?

En cuanto al diseño de estudios se han considerado para su inclusión: metanálisis o revisiones sistemáticas de ECA, ECA y otros estudios observacionales si no hay ECA (cohortes, casos control).

En octubre de 2018 y posteriormente en actualización de octubre de 2019 se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática específica en las siguientes bases de datos:

Cochrane Central: 83 y 23 resultados

- ID Search Hits
- #1 MeSH descriptor: [Gout] explode all trees
 - #2 MeSH descriptor: [Arthritis, Gouty] explode all trees
 - #3 ("gout"):ti,ab,kw OR ("gouty"):ti,ab,kw OR ("tophi"):ti,ab,kw OR ("tophaceous"):ti,ab,kw OR ("tophus"):ti,ab,kw
 - #4 (toph*):ti,ab,kw OR ("podagra"):ti,ab
 - #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
 - #6 MeSH descriptor: [Xanthine Oxidase] explode all trees
 - #7 ("Xanthine oxidase inhibitor" OR "Xanthine oxidase inhibitors" OR "xanthine oxidoreductase inhibitor" OR XOI):ti,ab,kw
 - #8 MeSH descriptor: [Allopurinol] explode all trees
 - #9 (Allopurinol OR APL OR Alopurinol OR Zyloric OR Zyloprim):ti,ab,kw
 - #10 MeSH descriptor: [Febuxostat] explode all trees
 - #11 (Febuxostat):ti,ab,kw OR (FBX):ti,ab,kw OR (Adenuric):ti,ab,kw OR (Uloric):ti,ab,kw
 - #12 (lesinurad OR Zurampic):ti,ab,kw
 - #13 MeSH descriptor: [Benzbromarone] explode all trees
 - #14 (Benzbromarone OR Benzbromaron* OR Urinorm):ti,ab,kw
 - #15 (Pegloticas* OR Krystexxa):ti,ab,kw
 - #16 MeSH descriptor: [Gout Suppressants] explode all trees
 - #17 MeSH descriptor: [Uricosuric Agents] explode all trees
 - #18 ("Gout Suppressants" OR "uricosuric agent" OR "uricosuric agents" OR "uricosuric drugs" OR "uricosuric therapy"):ti,ab,kw
 - #19 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
 - #20 #5 AND #19
 - #21 ("clinical conference"):pt OR ("consensus"):pt OR ("Congress"):pt OR ("editorial"):pt OR ("Letter"):pt (Word variations have been searched)
 - #22 ("commentary"):pt OR ("conference"):pt OR ("abstract"):pt (Word variations have been searched)
 - #23 #21 OR #22
 - #24 #20 NOT #23
 - #25 MeSH descriptor: [Drug Therapy, Combination] explode all trees

- #26 MeSH descriptor: [Drug Combinations] explode all trees
 #27 ("combined therapy" OR combin* OR "combination therapy" OR "combination Treatment"):ab,ti
 #28 #25 OR #26 OR #27
 #29 #24 AND #28

Medline (Pubmed): 277 y 57 resultados

("Gout"[Mesh] OR "Arthritis, Gouty"[Mesh] OR gout[Title/Abstract] OR gouty[Title/Abstract] OR toph*[Title/Abstract] OR tophi[Title/Abstract] OR tophaceous[Title/Abstract] OR podagra[Title/Abstract])

AND

("Xanthine Oxidase"[Mesh] OR "Xanthine oxidase inhibitor"[Title/Abstract] OR "Xanthine oxidase inhibitors"[Title/Abstract] OR "xanthine oxidoreductase inhibitor"[Title/Abstract] OR XOI[Title/Abstract] OR "Xanthine Oxidase/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR

"Allopurinol"[Mesh] OR Allopurinol[Title/Abstract] OR APL[Title/Abstract] OR Alopurinol[Title/Abstract] OR Zyloric[Title/Abstract] OR Zyloprim[Title/Abstract] OR

"Febuxostat"[Mesh] OR "Febuxostat"[All fields] OR FBX[Title/Abstract] OR Adenuric[Title/Abstract] OR Uloric[Title/Abstract] OR

"lesinurad"[Supplementary Concept] OR lesinurad[All fields] OR Zurampic[Title/Abstract] OR

"Benzbromarone"[Mesh] OR Benzbromarone[All fields] OR Benzbromaron*[Title/Abstract] OR Urinorm[All fields] OR

"Pegloticase"[Supplementary Concept] OR Pegloticas*[Title/Abstract] OR Krystexxa[Title/Abstract] OR

"Gout Suppressants"[Mesh] OR "Gout Suppressants" [Pharmacological Action] OR "Uricosuric Agents"[Mesh] OR "uricosuric agent" [Title/Abstract] OR "uricosuric agents"[Title/Abstract] OR "uricosuric drugs"[Title/Abstract] OR "uricosuric therapy"[Title/Abstract])

AND

("Drug Therapy, Combination"[Mesh] OR "Drug Combinations"[Mesh] OR "combined therapy"[Title/Abstract] OR combin*[Title/Abstract] OR "combination therapy"[Title/Abstract] OR "combination Treatment"[Title/Abstract])

NOT ("Clinical Conference"[Publication Type] OR "Congresses"[Publication Type] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR "Published Erratum"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Comment"[Publication Type] OR mice[Title/Abstract] OR mouse[Title/Abstract])

NOT ("Animals"[Mesh] NOT ("Animals"[Mesh] AND "Humans"[Mesh]))

Filters: English; French; Spanish

Embase: 185 y 15 resultados

('gout'/exp OR 'gouty tophus'/exp OR 'gout':ab,ti OR gouty:ab,ti OR 'arthritis gouty':ab,ti OR 'tophaceous gout'/exp OR tophaceous:ab,ti OR toph*:ab,ti OR tophi:ab,ti OR podagra:ab,ti)

AND

('xanthine oxidase'/exp OR 'xanthine oxidase':tn,ab,ti OR 'xanthine oxidase inhibitor'/exp OR 'xanthine oxidase inhibitor':tn,ti,ab OR 'xanthine oxidase inhibitors':tn,ti,ab OR 'xanthine oxidase inhibitor-induced':de,ab,ti OR XOI:tn,ti,ab OR "xanthine oxidoreductase inhibitor":tn,ti,ab OR

'allopurinol'/exp OR Allopurinol:tn,ab,ti OR APL:tn,ab,ti OR Alopurinol:tn,ab,ti OR Zyloric:tn,ab,ti OR Zyloprim:tn,ab,ti OR

'febuxostat'/exp OR 'febuxostat':tn,ab,ti OR FBX:tn,ab,ti OR Adenuric:tn,ab,ti OR Uloric:tn,ab,ti OR 'lesinurad'/exp OR 'allopurinol plus lesinurad'/exp OR lesinurad:tn,ab,ti OR Zurampic:tn,ab,ti OR

'benzbromarone'/exp OR Benzbromarone:de,ab,ti OR Benzbromaron*:de,ab,ti OR Urinorm:de,ab,ti OR 'allopurinol plus benzbromarone'/exp OR

'pegloticase-induced':de,ab,ti OR 'pegloticase'/exp OR 'krystexxa':tn,ti,ab OR pegloticas*:tn,ti,ab OR 'peguricase':tn,ti,ab OR 'puricase':tn,ti,ab OR Krystexxa:tn,ti,ab OR

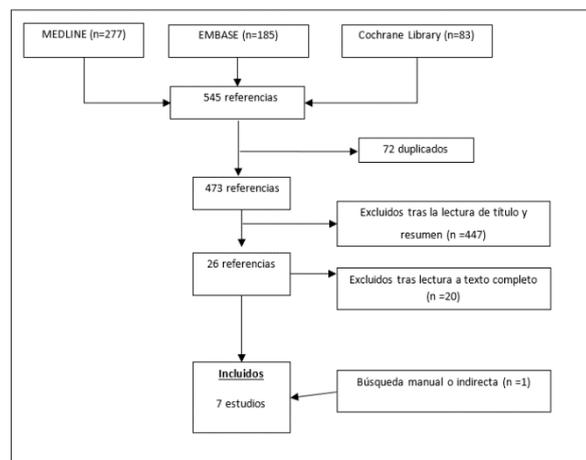
'antigout agent':de,ab,ti OR 'antigout agent':tn,ti,ab OR 'antigout agents':tn,ti,ab OR 'gout suppressants':tn,ti,ab OR 'gout suppressant':tn,ti,ab OR 'antigout agent'/de OR 'uricosuric agent'/de OR "uricosuric agent":tn,ti,ab OR "uricosuric agents":tn,ti,ab OR "uricosuric drugs":tn,ti,ab OR "uricosuric drug":tn,ti,ab OR "uricosuric therapy":tn,ti,ab OR "uricosuric therapies":tn,ti,ab)

AND

('therapy'/de OR 'combination drug therapy'/exp OR 'drug combination'/exp OR combin*:ab,ti OR ((combin* OR concomitant* OR mix* OR regimen* OR dos* OR dual*) NEAR/4 (therap* OR treatment* OR medication* OR drug*)):ab,ti)

AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) NOT ('animals'/exp NOT ('animals'/exp AND 'humans'/exp)) NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'conference abstract'/it OR mice:ab,ti OR mouse:ab,ti)

Diagrama de flujo de los artículos



Pruebas de imagen como control de la respuesta al tratamiento

Pregunta clínica 3

¿Cuál es la utilidad de las técnicas de imagen para el seguimiento de los pacientes con gota?

En cuanto al diseño de estudios se han considerado para su inclusión: metanálisis o revisiones sistemáticas de estudios de validez diagnóstica y estudios primarios de validez diagnóstica con diseño transversal o de cohortes.

En octubre de 2018 y posteriormente en actualización de octubre de 2019 se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática específica en las siguientes bases de datos:

Cochrane Central: 56 y 12 resultados

- #1 MeSH descriptor: [Gout] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Arthritis, Gouty] explode all trees7
- #3 ("gout"):ti,ab,kw OR ("gouty"):ti,ab,kw OR ("tophi"):ti,ab,kw OR ("tophaceous"):ti,ab,kw OR ("tophus"):ti,ab,kw
- #4 (toph*):ti,ab,kw OR ("podagra"):ti,ab
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6 MeSH descriptor: [Diagnostic Imaging] explode all trees
- #7 MeSH descriptor: [Radiography] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray] explode all trees
- #9 MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray Computed] explode all trees01
- #10 MeSH descriptor: [Radiography, Dual-Energy Scanned Projection] explode all trees
- #11 MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees
- #12 (radiograph*):ti,ab,kw OR ("X ray"):ti,ab,kw OR (tomograph*):ti,ab,kw OR ("CT"):ti,ab OR ("Dual energy computed tomography"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #13 ("dual energy CT"):ti,ab,kw OR (DECT):ti,ab,kw OR (ultrasonograph*):ti,ab,kw OR (ultrasound*):ti,ab,kw OR (ultrasonic*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #14 (sonograph*):ti,ab,kw OR (echograph*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #15 #6 OR #7 OR #8 OR #9 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
- #16 #5 AND #15#17("clinical conference"):pt OR ("consensus"):pt OR ("Congress"):pt OR ("editorial"):pt OR ("Letter"):pt (Word variations have been searched)
- #18 ("commentary"):pt OR ("conference"):pt OR ("abstract"):pt (Word variations have been searched)
- #19 #17 OR #18
- #20 #16 NOT #19

Medline (Pubmed): 1234 y 166 resultados

("Gout"[Mesh] OR "Arthritis, Gouty"[Mesh] OR gout[Title/Abstract] OR gouty[Title/Abstract] OR toph*[Title/Abstract] OR tophi[Title/Abstract] OR tophaceous[Title/Abstract] OR podagra[Title/Abstract])

AND

("Diagnostic Imaging"[Mesh:noexp] OR "Radiography"[Mesh:noexp] OR radiograph*[Title/Abstract] OR x-ray*[Title/Abstract] OR "Tomography, X-Ray"[Mesh] OR "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh] OR Tomograph*[Title/Abstract] OR CT[Title/Abstract] OR "Radiography, Dual-Energy Scanned Projection"[Mesh] OR "Dual energy computed tomography"[Title/Abstract] OR "dual energy CT"[Title/Abstract] OR DECT[Title/Abstract] OR "Ultrasonography"[Mesh:noexp] OR ultrasonograph*[Title/Abstract] OR ultrasound*[Title/Abstract] OR ultrasonic*[Title/Abstract] OR sonograph*[Title/Abstract] OR echograph*[Title/Abstract])

NOT ("Clinical Conference"[Publication Type] OR "Congresses"[Publication Type] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR "Published Erratum"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Comment"[Publication Type] OR mice[Title/Abstract] OR mouse[Title/Abstract])

NOT ("Animals"[Mesh] NOT ("Animals"[Mesh] AND "Humans"[Mesh]))

Filters: English; French; Spanish

Embase: 437 y 55 resultados

('gout'/exp OR 'gouty tophus'/exp OR 'gout':ab,ti OR gouty:ab,ti OR 'arthritis gouty':ab,ti OR 'tophaceous gout'/exp OR tophaceous:ab,ti OR toph*:ab,ti OR tophi:ab,ti OR podagra:ab,ti)

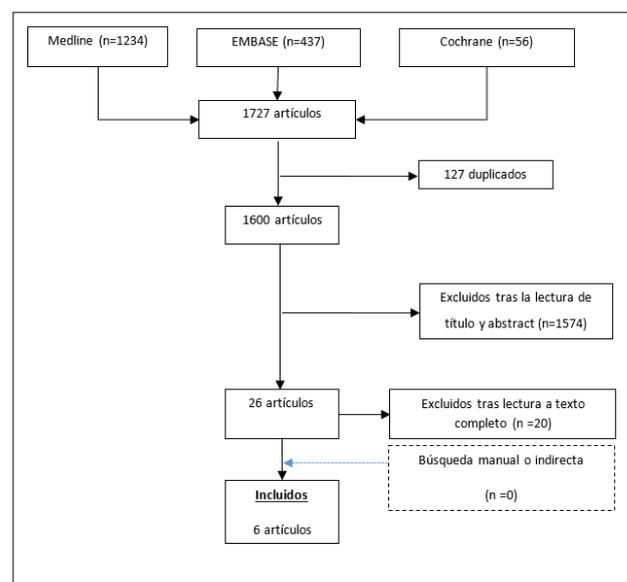
AND

('diagnostic imaging'/exp OR 'diagnostic imaging equipment'/de OR 'radiography'/exp OR radiograph*:ab,ti OR 'radiodiagnosis'/de OR "x-ray":ab,ti OR 'x-ray tomography'/de OR 'x-ray computed tomography'/exp OR 'tomography'/de

OR Tomograph*:ab,ti OR CT:ab,ti OR "Radiography Dual Energy":ab,ti OR "Dual energy computed tomography":ab,ti OR "dual energy CT":ab,ti OR DECT:ab,ti OR 'echography'/de OR ultrasonograph*:ab,ti OR ultrasound*:ab,ti OR ultrasonic*:ab,ti OR sonograph*:ab,ti OR echograph*:ab,ti)

AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) NOT ('animals'/exp NOT ('animals'/exp AND 'humans'/exp)) NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'conference abstract'/it)

Diagrama de flujo de los artículos



Pacientes con enfermedad renal crónica

Pregunta clínica 4

¿Cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad del tratamiento en pacientes con gota y enfermedad renal crónica (ERC)?

En cuanto al diseño de estudios se han considerado para su inclusión: metanálisis o revisiones sistemáticas de ECA, ECA y otros estudios observacionales si no hay ECA (cohortes, casos control). También estudios descriptivos (observacionales: series de caso e informes de caso) solo en diálisis.

En octubre de 2018 y posteriormente en actualización de noviembre de 2019 se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática específica en las siguientes bases de datos:

Cochrane Central: 76 y 27 resultados

- #1 MeSH descriptor: [Gout] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Arthritis, Gouty] explode all trees
- #3 ("gout"):ti,ab,kw OR ("gouty"):ti,ab,kw OR ("tophi"):ti,ab,kw OR ("tophaceous"):ti,ab,kw OR ("tophus"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #4 (toph*):ti,ab,kw OR ("podagra"):ti,ab (Word variations have been searched)
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6 MeSH descriptor: [Xanthine Oxidase] explode all trees
- #7 ("Xanthine oxidase inhibitor" OR "Xanthine oxidase inhibitors" OR "xanthine oxidoreductase inhibitor" OR XOI):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #8 MeSH descriptor: [Allopurinol] explode all trees
- #9 (Allopurinol OR APL OR Alopurinol OR Zyloric OR Zyloprim):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #10 MeSH descriptor: [Febuxostat] explode all trees
- #11 (Febuxostat):ti,ab,kw OR (FBX):ti,ab,kw OR (Adenuric):ti,ab,kw OR (Uloric):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #12 (lesinurad OR Zurampic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #13 MeSH descriptor: [Benzbromarone] explode all trees
- #14 (Benzbromarone OR Benzbromaron* OR Urinorm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #15 (Pegloticas* OR Krystexxa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #16 MeSH descriptor: [Gout Suppressants] explode all trees
- #17 MeSH descriptor: [Uricosuric Agents] explode all trees
- #18 ("Gout Suppressants" OR "uricosuric agent" OR "uricosuric agents" OR "uricosuric drugs" OR "uricosuric therapy"):ti,ab,kw
- #19 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
- #20 #5 AND #19
- #21 ("clinical conference"):pt OR ("consensus"):pt OR ("Congress"):pt OR ("editorial"):pt OR ("Letter"):pt (Word variations have been searched)

- #22 ("commentary"):pt OR ("conference"):pt OR ("abstract"):pt (Word variations have been searched)
- #23 #21 OR #22
- #24 #20 NOT #23
- #25 MeSH descriptor: [Kidney Failure, Chronic] explode all trees
- #26 MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees
- #27 ("chronic kidney disease" OR CKD OR "Chronic Renal" OR "Chronic kidney" OR "Renal Disease" OR "Renal Diseases" OR "kidney disease" OR "kidney diseases" OR "Renal Failure" OR "Kidney Failure"):ab,ti,kw (Word variations have been searched)
- #28 MeSH descriptor: [Renal Replacement Therapy] explode all trees
- #29 MeSH descriptor: [Renal Dialysis] explode all trees
- #30 MeSH descriptor: [Kidney Transplantation] explode all trees
- #31 (hemodialysis OR haemodialysis OR Dialys* OR "end stage renal" OR ESRD OR "Kidney Transplantation" OR "Kidney Transplantations" OR "Kidney transplant" OR "Kidney recipient" OR "Kidney recipients" OR "Renal Transplantation" OR "Renal Transplantations" OR "Renal transplant" OR "Renal recipient" OR "Renal recipients" OR "renal insufficiency" OR "Renal Insufficiencies" OR "renal disease" OR "Renal Diseases" OR "renal impairment" OR "kidney insufficiency" OR "Kidney Insufficiencies" OR "kidney disease" OR "kidney Diseases" OR "kidney impairment" OR "impaired kidney" OR "impaired renal" OR "Renal Insufficiency" OR "kidney Insufficiency" OR "kidney Replacement" OR "end-stage renal" OR "renal support"):ab,ti,kw (Word variations have been searched)
- #32 #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31
- #33 #24 AND #32

Medline (Pubmed): 453 y 46 resultados

("Gout"[Mesh] OR "Arthritis, Gouty"[Mesh] OR gout[Title/Abstract] OR gouty[Title/Abstract] OR toph*[Title/Abstract] OR tophi[Title/Abstract] OR tophaceous[Title/Abstract] OR podagra[Title/Abstract])

AND

("Xanthine Oxidase"[Mesh] OR "Xanthine oxidase inhibitor"[Title/Abstract] OR "Xanthine oxidase inhibitors"[Title/Abstract] OR "xanthine oxidoreductase inhibitor"[Title/Abstract] OR XOI[Title/Abstract] OR "Xanthine Oxidase/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR

"Allopurinol"[Mesh] OR Allopurinol[Title/Abstract] OR APL[Title/Abstract] OR Alopurinol[Title/Abstract] OR Zyloric[Title/Abstract] OR Zyloprim[Title/Abstract] OR

"Febuxostat"[Mesh] OR "Febuxostat"[All fields] OR FBX[Title/Abstract] OR Adenuric[Title/Abstract] OR Uloric[Title/Abstract] OR

"lesinurad"[Supplementary Concept] OR lesinurad[All fields] OR Zurampic[Title/Abstract] OR

"Benzbromarone"[Mesh] OR Benzbromarone[All fields] OR Benzbromaron*[Title/Abstract] OR Urinorm[All fields] OR

"Pegloticase"[Supplementary Concept] OR Pegloticas*[Title/Abstract] OR Krystexxa[Title/Abstract] OR

"Gout Suppressants"[Mesh] OR "Gout Suppressants" [Pharmacological Action] OR "Uricosuric Agents"[Mesh] OR "uricosuric agent" [Title/Abstract] OR "uricosuric agents"[Title/Abstract] OR "uricosuric drugs"[Title/Abstract] OR "uricosuric therapy"[Title/Abstract])

AND

("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR "Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR "chronic kidney disease"[Title/Abstract] OR CKD[Title/Abstract] OR "Chronic Renal"[Title/Abstract] OR "Chronic kidney"[Title/Abstract] OR "Renal Disease"[Title/Abstract] OR "Renal Diseases"[Title/Abstract] OR "kidney disease"[Title/Abstract] OR "kidney diseases"[Title/Abstract] OR "Renal Failure"[Title/Abstract] OR "Kidney Failure"[Title/Abstract] OR "Renal Replacement Therapy"[Mesh] OR "Renal Dialysis"[Mesh] OR Dialys*[Title/Abstract] OR "end stage

renal"[Title/Abstract] OR ESRD[Title/Abstract] OR "Kidney Transplantation"[Mesh] OR "Kidney Transplantation"[Title/Abstract] OR "Kidney Transplantations"[Title/Abstract] OR "Kidney transplant"[Title/Abstract] OR "Kidney recipient"[Title/Abstract] OR "Kidney recipients"[Title/Abstract] OR "Renal Transplantation"[Title/Abstract] OR "Renal Transplantations"[Title/Abstract] OR "Renal transplant"[Title/Abstract] OR "Renal recipient"[Title/Abstract] OR "Renal recipients"[Title/Abstract] OR "renal insufficiency"[Title/Abstract] OR "Renal Insufficiencies"[Title/Abstract] OR "renal disease"[Title/Abstract] OR "Renal Diseases"[Title/Abstract] OR "renal impairment"[Title/Abstract] OR "kidney insufficiency"[Title/Abstract] OR "Kidney Insufficiencies"[Title/Abstract] OR "kidney disease"[Title/Abstract] OR "kidney Diseases"[Title/Abstract] OR "kidney impairment"[Title/Abstract] OR "impaired kidney"[Title/Abstract] OR "impaired renal"[Title/Abstract])

NOT ("Clinical Conference"[Publication Type] OR "Congresses"[Publication Type] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR "Published Erratum"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Comment"[Publication Type] OR mice[Title/Abstract] OR mouse[Title/Abstract])

NOT ("Animals"[Mesh] NOT ("Animals"[Mesh] AND "Humans"[Mesh]))

Filters: English; French; Spanish

Embase: 157 y 14 resultados

('gout'/exp OR 'gouty tophus'/exp OR 'gout':ab,ti OR gouty:ab,ti OR 'arthritis gouty':ab,ti OR 'tophaceous gout'/exp OR tophaceous:ab,ti OR toph*:ab,ti OR tophi:ab,ti OR podagra:ab,ti)

AND

('xanthine oxidase'/exp OR 'xanthine oxidase':tn,ab,ti OR 'xanthine oxidase inhibitor'/exp OR 'xanthine oxidase inhibitor':tn,ti,ab OR 'xanthine oxidase inhibitors':tn,ti,ab OR 'xanthine oxidase inhibitor-induced':de,ab,ti OR XOI:tn,ti,ab OR "xanthine oxidoreductase inhibitor":tn,ti,ab OR

'allopurinol'/exp OR Allopurinol:tn,ab,ti OR APL:tn,ab,ti OR Alopurinol:tn,ab,ti OR Zyloric:tn,ab,ti OR Zyloprim:tn,ab,ti OR

'febuxostat'/exp OR 'febuxostat':tn,ab,ti OR FBX:tn,ab,ti OR Adenuric:tn,ab,ti OR Uloric:tn,ab,ti OR 'lesinurad'/exp OR 'allopurinol plus lesinurad'/exp OR lesinurad:tn,ab,ti OR Zurampic:tn,ab,ti OR

'benzbromarone'/exp OR Benzbromarone:de,ab,ti OR Benzbromaron*:de,ab,ti OR Urinorm:de,ab,ti OR 'allopurinol plus benzbromarone'/exp OR

'pegloticase-induced':de,ab,ti OR 'pegloticase'/exp OR 'krystexxa':tn,ti,ab OR pegloticas*:tn,ti,ab OR 'peguricase':tn,ti,ab OR 'puricase':tn,ti,ab OR Krystexxa:tn,ti,ab OR

'antigout agent':de,ab,ti OR 'antigout agent':tn,ti,ab OR 'antigout agents':tn,ti,ab OR 'gout suppressants':tn,ti,ab OR 'gout suppressant':tn,ti,ab OR 'antigout agent'/de OR 'uricosuric agent'/de OR "uricosuric agent":tn,ti,ab OR "uricosuric agents":tn,ti,ab OR "uricosuric drugs":tn,ti,ab OR "uricosuric drug":tn,ti,ab OR "uricosuric therapy":tn,ti,ab OR "uricosuric therapies":tn,ti,ab)

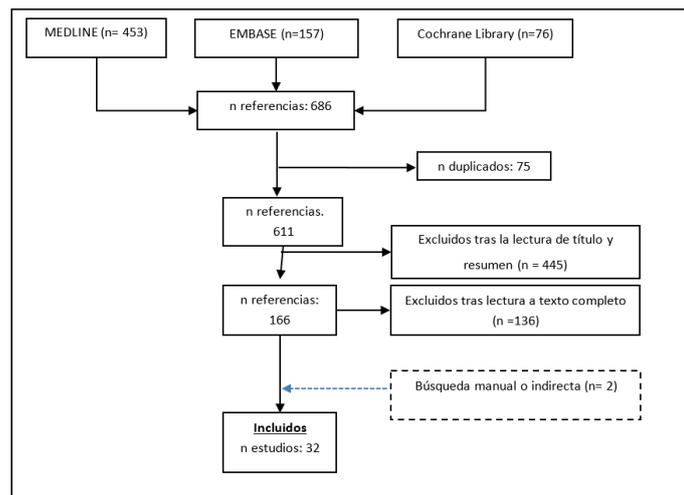
AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) NOT ('animals'/exp NOT ('animals'/exp AND 'humans'/exp)) NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'conference abstract'/it OR mice:ab,ti OR mouse:ab,ti)

AND

('chronic kidney failure'/exp OR "chronic kidney disease":ab,ti OR CKD:ab,ti OR "Chronic Renal":ab,ti OR "Chronic kidney":ab,ti OR "Renal Disease":ab,ti OR "Renal Diseases":ab,ti OR "kidney disease":ab,ti OR "kidney diseases":ab,ti OR "Renal Failure":ab,ti OR "Kidney Failure":ab,ti OR 'renal replacement therapy-dependent renal disease'/exp OR 'renal replacement therapy'/exp OR 'hemodialysis'/exp OR hemodialysis:ab,ti OR haemodialysis:ab,ti

OR Dialys*:ab,ti OR 'end stage renal disease'/exp OR "end stage renal":ab,ti OR ESRD:ab,ti OR 'kidney transplantation'/exp OR "Kidney Transplantation":ab,ti OR "Kidney Transplantations":ab,ti OR "Kidney transplant":ab,ti OR "Kidney recipient":ab,ti OR "Kidney recipients":ab,ti OR "Renal Transplantation":ab,ti OR "Renal Transplantations":ab,ti OR "Renal transplant":ab,ti OR "Renal recipient":ab,ti OR "Renal recipients":ab,ti OR "renal insufficiency":ab,ti OR "Renal Insufficiencies":ab,ti OR "renal disease":ab,ti OR "Renal Diseases":ab,ti OR "renal impairment":ab,ti OR "kidney insufficiency":ab,ti OR "Kidney Insufficiencies":ab,ti OR "kidney disease":ab,ti OR "kidney Diseases":ab,ti OR "kidney impairment":ab,ti OR "impaired kidney":ab,ti OR "impaired renal":ab,ti)

Diagrama de flujo de los artículos



Tratamiento de la gota en la enfermedad cardiovascular

Pregunta clínica 5

Los pacientes con gota en tratamiento con medicamentos hipouricemiantes, ¿tienen mayor riesgo de desarrollar morbimortalidad cardiovascular?

En cuanto al diseño de estudios se han considerado para su inclusión: metanálisis o revisiones sistemáticas de ECA, ECA y otros estudios observacionales si no hay ECA (cohortes, casos control).

En octubre de 2018 y posteriormente en actualización de noviembre de 2019 se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática específica en las siguientes bases de datos:

Cochrane Central: 72 y 25 resultados

- #1 MeSH descriptor: [Gout] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Arthritis, Gouty] explode all trees
- #3 ("gout"):ti,ab,kw OR ("gouty"):ti,ab,kw OR ("tophi"):ti,ab,kw OR ("tophaceous"):ti,ab,kw OR ("tophus"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #4 (toph*):ti,ab,kw OR ("podagra"):ti,ab (Word variations have been searched)
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6 MeSH descriptor: [Xanthine Oxidase] explode all trees
- #7 ("Xanthine oxidase inhibitor" OR "Xanthine oxidase inhibitors" OR "xanthine oxidoreductase inhibitor" OR XOI):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #8 MeSH descriptor: [Allopurinol] explode all trees
- #9 (Allopurinol OR APL OR Alopurinol OR Zyloric OR Zyloprim):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #10 MeSH descriptor: [Febuxostat] explode all trees
- #11 (Febuxostat):ti,ab,kw OR (FBX):ti,ab,kw OR (Adenuric):ti,ab,kw OR (Uloric):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #12 (lesinurad OR Zurampic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #13 MeSH descriptor: [Benzbromarone] explode all trees
- #14 (Benzbromarone OR Benzbromaron* OR Urinorm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #15 (Pegloticas* OR Krystexxa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #16 MeSH descriptor: [Gout Suppressants] explode all trees
- #17 MeSH descriptor: [Uricosuric Agents] explode all trees
- #18 ("Gout Suppressants" OR "uricosuric agent" OR "uricosuric agents" OR "uricosuric drugs" OR "uricosuric therapy"):ti,ab,kw
- #19 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
- #20 #5 AND #19
- #21 ("clinical conference"):pt OR ("consensus"):pt OR ("Congress"):pt OR ("editorial"):pt OR ("Letter"):pt (Word variations have been searched)
- #22 ("commentary"):pt OR ("conference"):pt OR ("abstract"):pt (Word variations have been searched)
- #23 #21 OR #22
- #24 #20 NOT #23
- #25 MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees

- #26 MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees
- #27 ("Cardiovascular Diseases"):ti,ab,kw OR ("Cardiovascular Disease"):ti,ab,kw OR (CVD OR CV):ti,ab,kw OR ("heart disease" OR "heart diseases"):ti,ab,kw OR ("myocardial infarction"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #28 ("coronary artery disease"):ti,ab,kw OR ("coronary disease" OR CHD):ti,ab,kw OR ("angina pectoris" OR "unstable angina"):ti,ab,kw OR (stroke OR "Atrial Fibrillation" OR AF):ti,ab,kw OR ("Ventricular Fibrillation" OR VF OR "myocardial Ischemia"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #29 ("coronary disease" OR CHD):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #30 ((cardio* OR CV OR heart OR cardia* OR myocardial OR coronary OR ischaemi* OR ischemi* OR cerebr*) NEAR/6 (disease* OR disorder* OR syndrome* OR accident OR attack* OR infarct* OR insuffic* OR failure* OR event* OR stroke* OR risk* OR accident OR death* OR mortal* OR Morbidit*))
- #31 #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30
- #32 #24 AND #31

Medline (Pubmed): 374 y 58 resultados

("Gout"[Mesh] OR "Arthritis, Gouty"[Mesh] OR gout[Title/Abstract] OR gouty[Title/Abstract] OR toph*[Title/Abstract] OR tophi[Title/Abstract] OR tophaceous[Title/Abstract] OR podagra[Title/Abstract]) NOT ("Animals"[Mesh] NOT ("Animals"[Mesh] AND "Humans"[Mesh])) AND

("Xanthine Oxidase"[Mesh] OR "Xanthine oxidase inhibitor"[Title/Abstract] OR "Xanthine oxidase inhibitors"[Title/Abstract] OR "xanthine oxidoreductase inhibitor"[Title/Abstract] OR XO[Title/Abstract] OR "Xanthine Oxidase/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "Allopurinol"[Mesh] OR Allopurinol[Title/Abstract] OR APL[Title/Abstract] OR Alopurinol[Title/Abstract] OR Zyloric[Title/Abstract] OR Zyloprim[Title/Abstract] OR "Febuxostat"[Mesh] OR "Febuxostat"[All fields] OR FBX[Title/Abstract] OR Adenuric[Title/Abstract] OR Uloric[Title/Abstract] OR "lesinurad"[Supplementary Concept] OR lesinurad[All fields] OR Zurampic[Title/Abstract] OR "Benzbromarone"[Mesh] OR Benzbromarone[All fields] OR Benzbromaron*[Title/Abstract] OR Urinorm[All fields] OR "Pegloticase"[Supplementary Concept] OR Pegloticas*[Title/Abstract] OR Krystexxa[Title/Abstract] OR "Gout Suppressants"[Mesh] OR "Gout Suppressants" [Pharmacological Action] OR "Uricosuric Agents"[Mesh] OR "uricosuric agent" [Title/Abstract] OR "uricosuric agents"[Title/Abstract] OR "uricosuric drugs"[Title/Abstract] OR "uricosuric therapy"[Title/Abstract])

AND

("Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases"[Title/Abstract] OR "Cardiovascular Disease"[Title/Abstract] OR CVD[Title/Abstract] OR CV[Title/Abstract] OR "Myocardial Infarction"[Mesh] OR "heart disease"[Title/Abstract] OR "heart diseases"[Title/Abstract] OR "myocardial infarction"[Title/Abstract] OR "coronary artery disease"[Title/Abstract] OR "coronary disease"[Title/Abstract] OR CHD[Title/Abstract] OR "angina pectoris"[Title/Abstract] OR "unstable angina"[Title/Abstract] OR stroke[Title/Abstract] OR "Atrial Fibrillation"[Title/Abstract] OR AF[Title/Abstract] OR "Ventricular Fibrillation"[Title/Abstract] OR VF[Title/Abstract] OR "myocardial Ischemia"[Title/Abstract] OR ((cardio* OR CV OR heart OR cardia* OR myocardial OR coronary OR ischaemi* OR ischemi* OR cerebr*) AND (disease* OR disorder* OR syndrome* OR accident OR attack* OR infarct* OR insuffic* OR failure* OR event* OR stroke* OR risk* OR accident OR death* OR "mortality"[MeSH] OR mortal* OR "morbidity"[MeSH] OR Morbidit*))

NOT ("Clinical Conference"[Publication Type] OR "Congresses"[Publication Type] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR "Published

Erratum"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Comment"[Publication Type] OR mice[Title/Abstract] OR mouse[Title/Abstract]
Filters: English; French; Span

Embase: 285 y 38 resultados

('gout'/exp OR 'gouty tophus'/exp OR 'gout':ab,ti OR gouty:ab,ti OR 'arthritis gouty':ab,ti OR 'tophaceous gout'/exp OR tophaceous:ab,ti OR toph*:ab,ti OR tophi:ab,ti OR podagra:ab,ti)

AND

('xanthine oxidase'/exp OR 'xanthine oxidase':tn,ab,ti OR 'xanthine oxidase inhibitor'/exp OR 'xanthine oxidase inhibitor':tn,ti,ab OR 'xanthine oxidase inhibitors':tn,ti,ab OR 'xanthine oxidase inhibitor-induced':de,ab,ti OR XOI:tn,ti,ab OR "xanthine oxidoreductase inhibitor":tn,ti,ab OR

'allopurinol'/exp OR Allopurinol:tn,ab,ti OR APL:tn,ab,ti OR Alopurinol:tn,ab,ti OR Zyloric:tn,ab,ti OR Zyloprim:tn,ab,ti OR

'febuxostat'/exp OR 'febuxostat':tn,ab,ti OR FBX:tn,ab,ti OR Adenuric:tn,ab,ti OR Uloric:tn,ab,ti OR 'lesinurad'/exp OR 'allopurinol plus lesinurad'/exp OR lesinurad:tn,ab,ti OR Zurampic:tn,ab,ti OR

'benzbromarone'/exp OR Benzbromarone:de,ab,ti OR Benzbromaron*:de,ab,ti OR Urinorm:de,ab,ti OR 'allopurinol plus benzbromarone'/exp OR

'pegloticase-induced':de,ab,ti OR 'pegloticase'/exp OR 'krystexxa':tn,ti,ab OR pegloticas*:tn,ti,ab OR 'peguricase':tn,ti,ab OR 'puricase':tn,ti,ab OR Krystexxa:tn,ti,ab OR

'antigout agent':de,ab,ti OR 'antigout agent':tn,ti,ab OR 'antigout agents':tn,ti,ab OR 'gout suppressants':tn,ti,ab OR 'gout suppressant':tn,ti,ab OR 'antigout agent'/de OR 'uricosuric agent'/de OR "uricosuric agent":tn,ti,ab OR "uricosuric agents":tn,ti,ab OR "uricosuric drugs":tn,ti,ab OR "uricosuric drug":tn,ti,ab OR "uricosuric therapy":tn,ti,ab OR "uricosuric therapies":tn,ti,ab)

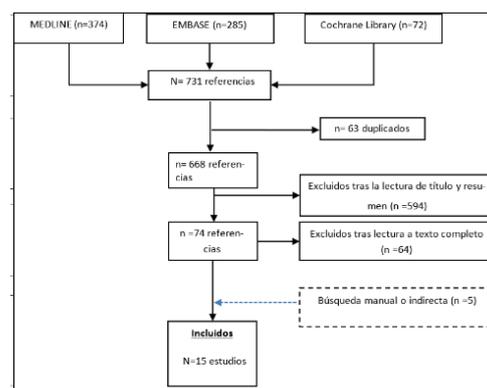
AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) NOT ('animals'/exp NOT ('animals'/exp AND 'humans'/exp)) NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'conference abstract'/it OR mice:ab,ti OR mouse:ab,ti)

AND

('cardiovascular disease'/exp OR 'cardiovascular diseases':ab,ti OR 'cardiovascular disease':ab,ti OR cvd:ab,ti OR cv:ab,ti OR 'heart infarction'/exp OR 'heart disease':ab,ti OR 'heart diseases':ab,ti OR 'myocardial infarction':ab,ti OR 'coronary artery disease':ab,ti OR 'coronary disease':ab,ti OR chd:ab,ti OR 'angina pectoris':ab,ti OR 'unstable angina':ab,ti OR stroke:ab,ti OR "Atrial Fibrillation":ab,ti OR AF:ab,ti OR "Ventricular Fibrillation":ab,ti OR VF:ab,ti OR "myocardial Ischemia":ab,ti

OR ((cardio* OR CV OR heart OR cardia* OR myocardial OR coronary OR ischaemi* OR ischemi* OR cerebr*) NEAR/4 (disease* OR disorder* OR syndrome* OR accident OR attack* OR infarct* OR insuffic* OR failure* OR event* OR stroke* OR risk* OR accident OR death* OR mortal* OR Morbidit*))

Diagrama de flujo de los artículos



Trasplante de órgano sólido

Pregunta clínica 6

¿Cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad del tratamiento en pacientes con gota y trasplante de órgano sólido?

En cuanto al diseño de estudios se han considerado para su inclusión: metanálisis o revisiones sistemáticas de ECA, ECA y otros estudios observacionales si no hay ECA (cohortes, casos control). También otros estudios descriptivos observacionales (series de caso e informes de caso) en caso de no encontrar ECA.

En noviembre de 2018 y posteriormente en actualización de noviembre de 2019 se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática específica en las siguientes bases de datos:

Cochrane Central: 54 y 8 resultados

- #1 MeSH descriptor: [Gout] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Arthritis, Gouty] explode all trees
- #3 ("gout"):ti,ab,kw OR ("gouty"):ti,ab,kw OR ("tophi"):ti,ab,kw OR ("tophaceous"):ti,ab,kw OR ("tophus"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #4 (toph*):ti,ab,kw OR ("podagra"):ti,ab OR (hyperuric*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6 MeSH descriptor: [Organ Transplantation] explode all trees
- #7 MeSH descriptor: [Transplant Recipients] explode all trees
- #8 transplant*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #9 ("organ transplantation" OR "graft recipient" OR "solid organ transplant" OR "solid organ transplants" OR "solid organ transplantation" OR "solid organ injury"):ab,ti,kw (Word variations have been searched)
- #10 ((organ* OR solid* OR graft*) NEXT/4 (recipient* OR injur* OR graft* OR transplan*)):ab,ti,kw (Word variations have been searched)
- #11 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
- #12 #5 AND #11
- #13 ("clinical conference"):pt OR ("consensus"):pt OR ("Congress"):pt OR ("editorial"):pt OR ("Letter"):pt (Word variations have been searched)
- #14 ("commentary"):pt OR ("conference"):pt OR ("abstract"):pt (Word variations have been searched)
- #15 #13 OR #14
- #16 #12 NOT #15

Medline (Pubmed): 411 y 42 resultados

("Gout"[Mesh] OR "Arthritis, Gouty"[Mesh] OR gout[Title/Abstract] OR gouty[Title/Abstract] OR toph*[Title/Abstract] OR tophi[Title/Abstract] OR tophaceous[Title/Abstract] OR podagra[Title/Abstract])
AND

("Organ Transplantation"[Mesh] OR "Transplant Recipients"[Mesh] OR "solid organ transplant"[Title/Abstract] OR "solid organ transplants"[Title/Abstract] OR "solid organ transplantation"[Title/Abstract] OR "solid organ injury"[Title/Abstract] OR transplant*[Title/Abstract] OR "Kidney Transplantation"[Mesh] OR "Renal Transplantation"[Title/Abstract] OR "Kidney Transplantation"[Title/Abstract] OR "Renal transplant"[Title/Abstract] OR "Kidney transplant"[Title/Abstract] OR "Liver Transplantation"[Mesh] OR "Liver Transplantation"[Title/Abstract] OR "Liver Transplant"[Title/Abstract] OR "Liver Transplantations"[Title/Abstract] OR "Heart Transplantation"[Mesh] OR "Heart Transplantation"[Title/Abstract] OR "Heart Transplant"[Title/Abstract] OR "Heart Transplantations"[Title/Abstract] OR "Lung Transplantation"[Mesh] OR "Lung Transplantation"[Title/Abstract] OR "Lung Transplant"[Title/Abstract] OR "Lung Transplantations"[Title/Abstract])

NOT ("Clinical Conference"[Publication Type] OR "Congresses"[Publication Type] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR "Published Erratum"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Comment"[Publication Type] OR mice[Title/Abstract] OR mouse[Title/Abstract])

NOT ("Animals"[Mesh] NOT ("Animals"[Mesh] AND "Humans"[Mesh]))

Filters: English; French; Spanish

Embase: 217 y 18

('gout'/exp OR 'gouty tophus'/exp OR 'gout':ab,ti OR gouty:ab,ti OR 'arthritis gouty':ab,ti OR 'tophaceous gout'/exp OR tophaceous:ab,ti OR toph*:ab,ti OR tophi:ab,ti OR podagra:ab,ti) AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [spanish]/lim) NOT ('animals'/exp NOT ('animals'/exp AND 'humans'/exp)) NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR 'conference abstract'/it OR mice:ab,ti OR mouse:ab,ti) AND

('organ transplantation'/exp OR 'graft recipient'/exp OR 'solid organ transplant':ab,ti OR 'solid organ transplants':ab,ti OR 'solid organ transplantation':ab,ti OR 'solid organ injury':ab,ti OR transplant*:ab,ti OR ((organ* OR solid* OR graft*) NEXT/4 (recipient* OR injur* OR graft* OR transplan*)):ab,ti)

AND

('xanthine oxidase'/exp OR 'xanthine oxidase':tn,ab,ti OR 'xanthine oxidase inhibitor'/exp OR 'xanthine oxidase inhibitor':tn,ti,ab OR 'xanthine oxidase inhibitors':tn,ti,ab OR 'xanthine oxidase inhibitor-induced':de,ab,ti OR XOI:tn,ti,ab OR "xanthine oxidoreductase inhibitor":tn,ti,ab OR

'allopurinol'/exp OR Allopurinol:tn,ab,ti OR APL:tn,ab,ti OR Alopurinol:tn,ab,ti OR Zyloric:tn,ab,ti OR Zyloprim:tn,ab,ti OR

'febuxostat'/exp OR 'febuxostat':tn,ab,ti OR FBX:tn,ab,ti OR Adenuric:tn,ab,ti OR Uloric:tn,ab,ti OR 'lesinurad'/exp OR 'allopurinol plus lesinurad'/exp OR lesinurad:tn,ab,ti OR Zurampic:tn,ab,ti OR

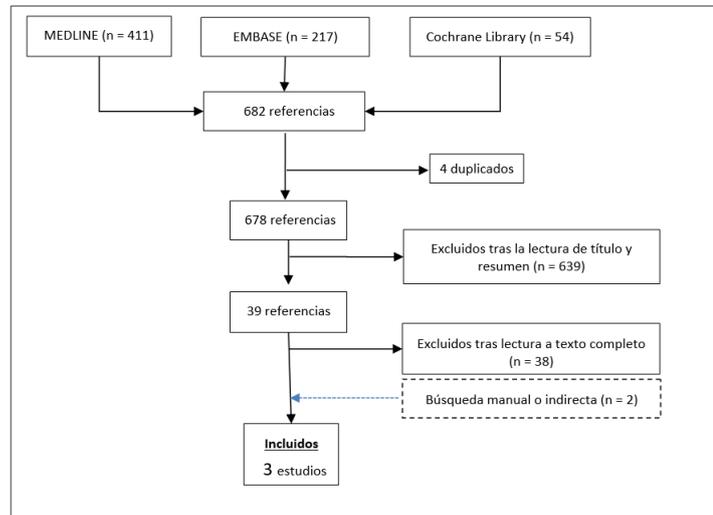
'benzbromarone'/exp OR Benzbromarone:de,ab,ti OR Benzbromaron*:de,ab,ti OR Urinorm:de,ab,ti OR 'allopurinol plus benzbromarone'/exp OR

'pegloticase-induced':de,ab,ti OR 'pegloticase'/exp OR 'krystexxa':tn,ti,ab OR pegloticas*:tn,ti,ab OR 'peguricase':tn,ti,ab OR 'puricase':tn,ti,ab OR Krystexxa:tn,ti,ab OR

'antigout agent':de,ab,ti OR 'antigout agent':tn,ti,ab OR 'antigout agents':tn,ti,ab OR 'gout suppressants':tn,ti,ab OR 'gout suppressant':tn,ti,ab OR 'antigout agent'/de OR 'uricosuric

agent'/de OR "uricosuric agent":tn,ti,ab OR "uricosuric agents":tn,ti,ab OR "uricosuric drugs":tn,ti,ab OR "uricosuric drug":tn,ti,ab OR "uricosuric therapy":tn,ti,ab OR "uricosuric therapies":tn,ti,ab)

Diagrama de flujo de los artículos



4. Tablas de evidencia

Tratamiento farmacológico en monoterapia

Pregunta clínica 1

¿Cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad de los medicamentos hipouricemiantes en monoterapia en el tratamiento de la gota?

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores	Calidad estudio
Shekelle 2016	<p>RS sin meta-analisis</p> <p>Objetivos: Revisar la evidencia para tratar pacientes con gota, tanto durante los ataques agudos como durante la enfermedad crónica. El foco es el manejo de pacientes con gota en atención primaria.</p> <p>Localización y periodo de realización: Busqueda 1/1/2010-23/4/2015RS y ECA (y observacionales</p>	<p>Población: Adultos (mayor o igual de 18 años) dx de gota</p> <p>Intervención: Fármacos reductores de la uricemia: inhibidores de la xantina-oxidasa (alopurinol, febuxostat), uricosuricos (probenecid)</p> <p>Comparación: Placebo o comparadores activos (= que intervención)</p> <p>Resultados analizados: Eficacia- AUs- Dolor- Tumefacción articular- Dolor asoc a tofos - Actiidades de la vida diaria- Evaluación global del paciente- Riesgo comorbilidades- Mortalidad- Reparación</p>	<p>Tipo de estudios incluidos: RS y ECA (estudios observacionales para eventos adversos raros)</p> <p>Método evaluación calidad: Cochrane RoB para ECA; AMSTAR para RS</p>	<p>Nº estudios incluidos: ALOP VS PLACEBO 1 RS (con 2 ECA) 459 pacientes (299 alop/160 placebo) FBX VS PLACEBO 2 RS (incluyen 2 ECA) + 1 abstract de un ECA adicional 1053 (817 fbx/236 placebo) ALOP VS FBX 4 RS de alta calidad (incl 8 ECA) + 1 ECA adicional</p> <p>Resultados: ALOP VS PLACEBO Schumacher 2008 (alop 100/300mg vs placebo vs Fbx durante 28 sem): - AUs <6mg/dL en las 3 últimas visitas del estudio 22% con alop vs 0% con placebo [p<0,001] - AUs <6mg/dL en s28 41% alop vs 1% placebo [p<0,05] - Reducción AUs 34% alop vs 4% placebo - Tasa de ataques s0-8: 23% alop vs 20% placebo (con colchicina ambos) - Tasa de ataques s8-28: sin diferencias entre grupos - Número o tamaño de tofos: sin diferencia entre grupos - Tasa de EA: sin diferencias entre grupos, leves o moderados. Taylor 2012 (Alop 300mg vs placebo 10d) - Tasa de ataques sin diferencias entre grupos d0-30 - Elevación de Cr>1,5mg/dL: 1 paciente por grupo - Muertes: 1 con alop vs 0 con placebo</p>	<p>- Evidencia fuerte apoya que el tratamiento reductor de la uricemia (TRU) no reduce el riesgo de ataques agudos de gota en los primeros 6 meses. Evidencia moderada apoya que la reducción de ataques de gota a partir del año de TRU. - Evidencia fuerte apoya la eficacia de TRU en reducir el AUs. - Evidencia fuerte apoya que no existen diferencias entre febuxostat 40mg y alopurinol 300mg en reducir el AU.- El EA más común asociado con alopurinol es erupción cutánea (hasta en 5%). Mientras que la mayoría son leves y reversibles, se han reportado reacciones severas incluyendo necrosis epidérmico tóxico y Síndrome de Stevens-Johnson. Alopurinol se ha propuesto como la causa de síndrome de DRESS. Este</p>	1+

	<p>para eventos adversos raros). Pubmed, Embase, Cochrane y Web of Science</p>	<p>de ataques de gota Seguridad- Eventos inflamatorios (incluyendo erupción cut)- Eventos hematológicos - Eventos CV- Disfunción hepática- Disfunción renal</p>	<p>FEBUXOSTAT VS PLACEBO Becker 2005 (Fbx 40/80/120 vs placebo 28d) - AUs<6mg/dL en d28 56%, 76%, 94% con Fbx (40/80/120) vs 0% con placebo [p<0,001] - Reducción AUs era mayor en cada grupo de Fbx que en placebo - Tasa de ataques: 35%, 43%, 55% Fbx (40/80/120) vs 37% placebo - Tasa de EA: sin diferencias entre grupos, leves o moderados. Schumacher 2008 (Fbx 80/120/240 vs placebo vs alop 28 sem) - AUs<6mg/dL en las 3 últimas visitas del estudio 48%, 65%, 69% con Fbx (80/120/240) vs 0% con placebo [p<0,001] - AUs<6mg/dL en s28: 76%, 87%, 94% Fbx (80/120/240) vs 1% placebo [p<0,05] - Tasa de ataques s0-8: 28%, 36%, 46% Fbx (80/120/240) vs 20% placebo - Tasa de ataques s8-28: sin diferencias entre grupos - Número o tamaño de tofos: sin diferencia entre grupos - Tasa de EA: sin diferencias entre grupos, leves o moderados.</p> <p>ALOPURINOL VS FEBUXOSTAT Becker 2005 (FACT Fbx 80/120 vs alop 300 durante 52sem) - AUs<6mg/dL: 53%, 62% Fbx (80/120) vs 21% alop [p<0,001] - Tasa de ataques s9-52: 64%, 70% Fbx vs 64% alop [NS] - Reducción área tofo: 83%, 66% Fbx vs 50% alop [NS] - Discontinuación: mayor en Fbx 120 vs alop - Muerte: 0,8% Fbx vs 0% alop Schumacher 2008 (APEX Fbx 80/120/240 vs alop 100/300 vs placebo 28sem) - AUs<6mg/dL en las 3 últimas visitas del estudio 48%, 65%, 69% vs 22% con alop vs 0% con placebo [p<0,05] - Tasa de ataques s0-8: 28%, 36%, 46% Fbx (80/120/240) vs 23% alop [p<0.05 Fbx 120 y 240 vs alop] - Tasa de ataques s8-28: sin diferencias entre grupos - Número o tamaño de tofos: sin diferencia entre grupos - Tasa de EA: sin diferencias entre grupos, excepto mareo y diarrea más frec en Fbx 240mg. Becker 2010 (CONFIRMS Fbx 40/80 vs alop 200/300 6m) - AUs<6mg/dL en 6m: 45%, 67% Fbx (40/80) vs 42% alop [p<0,05 Fbx 80 vs Fbx 40 y vs alop] - Tasa de ataques: sin diferencias entre grupos - Tasa de EA: sin diferencias entre grupos, leves o moderados. Becker 2009 (EXCEL Fbx 80/120 vs alop 300mg 40m)</p>	<p>efeco adverso serio es suficientemente raro para que los ensayos clínicos carezcan de potencia para detectarlo. El riesgo de DRESS aumetna en pacientes con el alelo HLA-B*5801. - La experiencia clínica es menor con fbx que con alop. Los EA más frecuentes reportados con fbx en los ECA son dolor abdominal, diarrea y dolor musculoesquelético, pero las tasas no eran diferentes que con placebo. Reacciones cutaneas raras tambien se han descrito con Fbx. - Evidencia fuerte apoya ausencia de diferencia entre tasa global de EA con alop 300mg y Fbx 40mg. Una RS que incluyó 4 ECA comparando la seguridad de TRU no encontró diferencias en tasa global de EA.</p>	
--	--	---	---	---	--

				<ul style="list-style-type: none"> - AUs < 6mg/dL en 1m: 81%, 87% Fbx (80/120) vs 46% alop 22% - Tasa de ataques: sin diferencias entre grupos - Resolución de tofos: 46%, 36% Fbx (80/120) vs 29% alop - Tasa de EA: sin diferencias entre grupos. <p>Cuatro estudios no descritos por baja N.</p>	
--	--	--	--	--	--

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES autores	CALIDAD DEL ESTUDIO
Dalbeth 2017	<p>Diseño: Ensayo controlado aleatorizado</p> <p>Objetivos: Evaluar el efecto de tratamiento con Fbx comparado con placebo a lo largo de 2 años en pacientes hiperuricémicos con gota precoz</p> <p>Localización y periodo de realización: Multicéntrico EEUU. Periodo no reportado</p>	<p>Población: Pacientes con gota (criterios de clasificación ARA) precoz (1 o 2 ataques) e hiperuricemia (AU mayor o igual a 7mg/dL). Edad media 51 años Varones 92% AU basal 8.8mg/dL Tofos 12%</p> <p>Intervención: Fbx</p> <p>Comparación: Placebo</p> <p>Resultados analizados: - Cambio índice mSHS de erosión en una articulación (24m)- Cambio índice mSHS total en una articulación (24m)- Cambio índice mSHS de ersión en manos y pies (24m)- Cambio índice mSHS total en manos y pies (24m)- Cambio RAMRIS para erosión, edema y sinovitis (24m)- % con al menos 1 ataques de gota (24m)- % con con AUs menor a 6mg/dL (24m)- Incidencia EA</p> <p>Tiempo de seguimiento: 24 meses</p>	<p>Nº participantes/grupo: Población 314 (157/157)</p> <p>Intervención grupo experimental: Febuxostat 40mg diario; aumentado a 80mg diario si AU mayor o igual a 6mg/dL al 1er mes.</p> <p>Intervención grupo control: Placebo Ambos grupos profilaxis de ataques (colchicina o naproxeno)</p> <p>Método enmascaramiento: Sin información</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Grupo Fbx completaron 90/157 (57%) Grupo placebo completaron 93/157 (59%) 18% por retirada voluntaria y 15% por pérdidas de seguimiento Análisis ITT</p>	<p>Efectos clínicos beneficiosos: - Porcentaje con al menos un ataque agudo 24m: 29% Fbx vs 41% placebo [p menor 0,05] - AUs 24m: 5,7mg/dL Fbx vs 8,2mg/dL placebo [p menor 0,05] - Proporción con AUs menor de 6mg/dL 24m 63% Fbx vs 6% placebo [p menor 0,001]</p> <p>Efectos adversos: - EA 57% Fbx vs 48% placebo - Elevación de transaminasas 13% vs 10% - EA serio 8% vs 7% - Discontinuación por EA 6% vs 4% - MACE 2% vs 1%</p>	<p>Este estudio demuestra que iniciar Fbx en pacientes con menos de 3 ataques de gota, reduce la sinovitis, previene futuros ataques y mejora el control del AUs sin alertas de seguridad. Sugiere que la reducción del AUs en gota precoz puede proporcionar beneficios de tratamiento.</p> <p>Comentarios del revisor Ensayo reportado como ciego, pero sin información sobre enmascaramiento. Sin datos sobre método de aleatorización ni enmascaramiento. Los resultados clínicos no son el desenlace primario ni el foco del estudio. La tasa de pérdidas de seguimiento es alta, aunque bien balanceada entre grupos. Se excluyen pacientes con insuficiencia renal moderada, lo que difiere de vida real. Dosis de fbx menor a las utilizadas en Europa.</p>	1+
	Diseño:	Población:	Nº participantes/grupo:	Efectos clínicos beneficiosos:		1++

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES autores	CALIDAD DEL ESTUDIO
Gunawardhana 2018	<p>Ensayo controlado aleatorizado</p> <p>Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de febusostat de liberación inmediata (LI) y de liberación sostenida (LS) en pacientes con gota e insuficiencia renal moderada.</p> <p>Localización y periodo de realización: Multicéntrico EEUU. Mayo 2014- Oct 2015</p>	<p>Pacientes con gota (crit clasif ARA) con AUs mayor o igual a 8mg/dL con insuficiencia renal moderada (FGe por MDRD 30-60ml/min) y al menos un ataque en el año previo. Edad media 63a. Varon 71%</p> <p>Intervención: Fbx</p> <p>Comparación: Placebo</p> <p>Resultados analizados: - Proporción pacientes con AUs menor a 5mg/dL 3m- Proporción pacientes con AUs menor a 6mg/d 3m- Proporción pacientes con al menos un ataque de gota 3m</p> <p>Tiempo de seguimiento: 3 meses</p>	<p>189 pacientes (placebo 38/Fbx 40mg LI 37/Fbx 40mg LS 39/Fbx 80mg LI 37/Fbx 80mg LS 38)</p> <p>Intervención grupo experimental: 4 grupos de tratamiento Febuxostat LI 40mg Febuxostat LI 80mg/d Febuxostat LS 40mg Febuxostat LS 80mg/d</p> <p>Intervención grupo control: Placebo Ambos grupos profilaxis con colchicina 0,6mg cada 48 horas</p> <p>Método enmascaramiento: Todas las tabletas (Fbx y placebo) se sobre-encapsularon de manera similar.</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Completaron 87% placebo/84% Fbx 49LI/87% Fbx 40LS/84% Fbx 80LI/82% Fbx 80LS Motivos suspensión EA (3/29), desviación protocolo (8/29), voluntariamente (10/29), ineficacia (1/29), ataque gota (1/29), perdida seguimiento (2/29) Análisis ITT</p>	<p>- Pacientes con AUs menor 5mg/dL 3m: 0% placebo/13,5% Fbx 40LI/35,9% Fbx LS/40,5% Fbx 80LI/44,7% Fbx 80LS [comparaciones menor 0,05 para cualquier dosis Fbx vs placebo y para Fbx 40mgLI vs Fbx 40mgLS] - Pacientes con AUs menor de 6mg/dL 3m: 0% placebo/32,4% Fbx 40LI/53,8% Fbx LS/59,5% Fbx 80LI/55,3% Fbx 80LS [comparaciones menores de 0,05 para cualquier dosis Fbx vs placebo] - Pacientes con al menos un ataque agudo gota: 10,5% placebo/40,5% Fbx 40LI/23,1% Fbx LS/37,8% Fbx 80LI/42,1% Fbx 80LS [comparaciones menores de 0,05 para cualquier dosis Fbx vs placebo excepto Fbx 40LS] Efectos adversos: - Pacientes con EA: 34% placebo/43% Fbx 40LI/41% Fbx LS/30% Fbx 80LI/34% Fbx 80mg LS - Pacientes con EA serio: 0% placebo/3% Fbx 40LI/3% Fbx LS/0% Fbx 80LI/11% Fbx 80mg LS - Pacientes con discontinuación por EA: 5% placebo/0% Fbx 40LI/3% Fbx LS/3% Fbx 80LI/0% Fbx 80mg LS</p>	<p>Los resultados apoyan la seguridad y eficacia de Fbx en pacientes con gota y enfermedad renal moderada y sugieren que tanto la formulación de liberación inmediata como la de liberación sostenida son efectivas y bien toleradas en este grupo de pacientes.</p> <p>Comentarios del revisor: Pastillas de liberación sostenida no disponibles actualmente. Dosis de fbx menor a las utilizadas en Europa. Numerosas dosis y formulaciones de fbx dificultan la interpretación de los resultados.</p>	
Hill 2015	<p>Diseño: Ensayo controlado randomizado</p> <p>Objetivos: Evaluar los efectos del alopurinol</p>	<p>Población: Pacientes con gota (dx por cristales) y un ataque de gota de menos de 72 horas de duración. Candidato a inicio de tratamiento reductor de uricemia. Edad 57años, Varones 94%, Tofos 35%</p> <p>Intervención:</p>	<p>Nº participantes/grupo: 35 pacientes (16 alopurinol/19 placebo)</p> <p>Intervención grupo experimental: Colchicina 0,6mg/24h 0-2d y 0,6mg/12h 3-28d +Alopurinol 100mg/d 0-14d y 200mg/d 15-28d</p>	<p>Efectos clínicos beneficiosos: - AUs 28d: 6,42mg/dL alop vs 8,25mg/dL placebo</p> <p>Efectos adversos: - Discontinuación por EA: 1 alop vs 2 placebo</p>	<p>Iniciar alopurinol durante un ataque agudo no afecta la resolución de un ataque agudo tratado.</p> <p>Comentarios del revisor: La muestra necesaria estimada (post-hoc) es de 116; la alcanzada de 35 pacientes.</p>	1-

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES autores	CALIDAD DEL ESTUDIO
	<p>iniciado durante un ataque agudo de gota con su inicio diferido tras la resolución del ataque</p> <p>Localización y periodo de realización: San Antonio Military Medical Center 2008-2013</p>	<p>Colchicina + alopurinol</p> <p>Comparación: Colchicina + placebo</p> <p>Resultados analizados: - Dolor- Evaluación global del médico- Articulaciones afectadas- Tumefacción articular- Dolor articular a la palpación- Calor articular- AUs- EA</p> <p>Tiempo de seguimiento: 28 días</p>	<p>Intervención grupo control: Colchicina 0,6mg/24h 0-2d y 0,6mg/12h 3-28d +Placebo</p> <p>Método enmascaramiento: Placebo y alopurinol sobre-encapsulados de forma idéntica.</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Completaron 89%, similar porcentaje en ambos grupos 3 retirada por EA; 1 retirada por decisión del paciente Análisis ITT</p>		<p>Se trata de un estudio de no-inferioridad sin planteamiento a priori. El foco del estudio es si alop afecta a la resolución del ataque; datos indirectos limitados a AUs y discontinuaciones por EA.</p>	
Perez-Ruiz 1999	<p>Diseño: Ensayo controlado aleatorizado</p> <p>Objetivos: Evaluar la eficacia de alopurinol y benzbromarona en pacientes con insuficiencia renal</p> <p>Localización y periodo de realización: Hospital Cruces (España) 1996-7</p>	<p>Población: Pacientes con gota (crit clasif ARA) con insuficiencia renal (ClCr 20-80ml/min) candidatos a tratamiento reductor de la uricemia. Edad 64ª Varón 86% Tofos 56% AUs 9,2mg/dL</p> <p>Intervención: Benzbromarona</p> <p>Comparación: Alopurinol</p> <p>Resultados analizados: - Cambio en AUs- Pacientes con AUs menor de 6mg/dL- Ataques de gota- Cambio tamaño tofo- EA</p> <p>Tiempo de seguimiento: Tiempo de seguimiento variable, no definido.</p>	<p>Nº participantes/grupo: 37 pacientes (17 bzb vs 19 alop)</p> <p>Intervención grupo experimental: Bzb 100mg/d, aumentando en intervalos de 50mg/d hasta máximo de 200mg/d</p> <p>Intervención grupo control: Alopurinol 100-150mg/ dosis inicial, aumentando en incrementos de 50-150mg/d hasta máximo de dosis corregida para ClCr (100mg/d si ClCr 20-40ml/min; 200mg/d si ClCr 40-60ml/min; 300mg/d si ClCr 60-80ml/min). Ambos grupos Colchicina 0,5-1mg/d durante 6 meses.</p> <p>Método enmascaramiento: Estudio abierto</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Completaron 97% Motivos de discontinuación: 1 muerte</p>	<p>Efectos clínicos beneficiosos: - Dosis media bzb 103mg/d - Dosis media alop 218mg/d - Cambio AUs 5,4mg/dL bzb vs 3,1mg/dL alop [p menor de 0,05] - Cambio porcentual AUs 56% bzb vs 33% alop [p menor de 0,05] - Proporción pacientes con AUs menor 6mg/dL 94% bzb vs 63% alop [p menor de 0,05] - Dosis bzb en pacientes con insuficiencia renal: 133mg/d si ClCr 20-40ml/min vs 95mg/d si ClCr>40ml/min [p menor de 0,05] - Ataques de gota: sin diferencias - 7 pacientes cambiaron de alop a bzb</p> <p>Efectos adversos: - 1 reacción cutánea alop - Sin CRU</p>	<p>La benzbromarona es útil para el control de la hiperuricemia en pacientes con insuficiencia renal, incluso con administración concomitante de diuréticos.</p> <p>Comentarios del revisor: Estudio no ciego, aunque los desenlaces son objetivos (AUs). Sin datos sobre método de aleatorización ni enmascaramiento. Muestra no calculada a priori. Tiempo de seguimiento de los pacientes no definido y variable. Tamaño muestral pequeño. Sin definición de conflictos de intereses ni financiación.</p>	1-

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES autores	CALIDAD DEL ESTUDIO
Reinders 2009	<p>Diseño: Ensayo controlado aleatorizado</p> <p>Objetivos: Investigar la eficacia y tolerabilidad de la escalada de alopurinol frente a benzbromarona con el objetivo de AUs menor o igual a 0,30mmol/L.</p> <p>Localización y periodo de realización: Multicéntrico. Julio 2006-diciembre 2007</p>	<p>Población: Pacientes con gota (dx por cristales) con indicación de tratamiento reductor de la uricemia y con ClCr mayor o igual a 50ml/min Edad 59 años Varón 82% Tofos 51% AUs 0,53mmol/L</p> <p>Intervención: Benzbromarona</p> <p>Comparación: Alopurinol</p> <p>Resultados analizados: - Pacientes con AUs menor o igual a 0,3mmol/L- Cambio AUs</p> <p>Tiempo de seguimiento: Tiempo de seguimiento variable.</p>	<p>Nº participantes/grupo: 65 pacientes (29 bzb vs 36 alop) 29 pacientes incluidos en escalada de dosis mes 2 (8 bzb vs 21 alop).</p> <p>Intervención grupo experimental: Benzbromarona 100mg/d (estadio 1), aumentando a 200mg/d al mes 2 si AUs era mayor de 0,3mmol/L (estadio 2).</p> <p>Intervención grupo control: Alopurinol 100mg, aumentando cada semana en intervalos de 100mg/d hasta llegar a 300mg/d (estadio 1). Si en el mes 2, AUs era mayor de 0,3mmol/L, se aumentaba a 300mg/12 horas (estadio 2). Ambos grupos recibían colchicina 0,5-1mg/d hasta que se alcanzó AUs menor o igual a 0,3mmol/L</p> <p>Método enmascaramiento: Ensayo no ciego</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Completaron 76% primeros 2 meses. Motivo discontinuación: 7 perdidas de seguimiento, 5 EA, 1 desviación protocolo, 1 baja cumplimentación Completaron 24/29 (82%) estadio de escalada de dosis Motivo discontinuación: 3 perdidas de seguimiento, 2 desviaciones protocolo Análisis PP</p>	<p>Efectos clínicos beneficiosos: - Proporción pacientes con AUs menor o igual a 0,3mmol/L (cualquier estadio): 78% bzb vs 78% alop - Proporción pacientes con AUs menor o igual a 0,3mmol/L mes 2 (estadio 1): 52% bzb vs 26% alop [p menor 0,05] - Cambio AUs estadio 1: 42% bzb 100mg vs 33% alop 300mg - Cambio AUs estadio 2: 46% bzb 200mg vs 49% alop 600mg</p> <p>Efectos adversos: - EA 20% bzb vs 7% alop - Reaccion cutanea 0% bzb vs 7% alop</p>	<p>En pacientes con gota y función renal mayor a ClCr 50ml/min aumentar la dosis de alopurinol a 600mg/d o de bzb a 200mg/d produce un mayor éxito terapeutico que dosis de 300mg/d de alopurinol o 100mg/d de benzbromarona. No existen diferencias significativas entre el alopurinol y la benzbromarona tras el aumento de dosis; la dosis aumentada de ambos fármacos fue bien tolerado.</p> <p>Comentarios del revisor: Ensayo no ciego. Escaso número de pacientes. Asumciones de eficacia para cálculo de tamaño muestral poco sólidas. Análisis por protocolo.</p>	1-
Saag 2016	Diseño:	Población:	Nº participantes/grupo:	Efectos clínicos beneficiosos:	El estudio demuestra que Fbx, a ambas dosis estudiadas, es eficaz	1+

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES autores	CALIDAD DEL ESTUDIO
	<p>Ensayo controlado aleatorizado</p> <p>Objetivos: Evaluar el impacto de febuxostat, comparado a placebo, en la función renal de pacientes hiperuricémicos con gota e insuficiencia renal moderada o severa. Objetivo secundario era explorar la eficacia reductora de urato y seguridad de Fbx en esta población.</p> <p>Localización y periodo de realización: Multicéntrico. Periodo no reportado.</p>	<p>Pacientes con gota (crit clasificación ARA), sin tofos, con AUs mayor de 7mg/dL, Cr mayor o igual a 1,5mg/dL y FGe (MDRD) 15-50ml/min. Edad 66años Varón 80% Tofos 0%AUs 10,5mg/dL Insuficiencia renal moderada/severa 63%/38%</p> <p>Intervención: Febuxostat</p> <p>Comparación: Placebo</p> <p>Resultados analizados: - Cambio Cr 12m- Cambio FGe 12m- Proporción de pacientes con AUs menor de 6,0mg/dL al mes 12</p> <p>Tiempo de seguimiento: 12 meses</p>	<p>96 pacientes (32 Fbx 30mg/12h; 32 Fbx 40/80mg/d; 32 placebo)</p> <p>Intervención grupo experimental: 2 grupos de Fbx Fbx 30mg/12 horas Fbx 40mg/d, aumentando a Fbx 80mg/d si AUs a día 14 era mayor o igual a 6mg/dL</p> <p>Intervención grupo control: Placebo Todos los grupos profilaxis ataques hasta 6m</p> <p>Método enmascaramiento: Fbx y placebo sobre-encapsulado de manera idéntica</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Completaron 59% (53% Fbx30 vs 78% Fbx40/80 vs 47% placebo) Motivos discontinuación: EA 17, desviación protocolo 7, pérdida seguimiento 3, decisión voluntaria 8. Análisis ITT</p>	<p>- Cambio de AUs a los 6m: -5,1mg/dL Fbx30 vs -4,3mg/dL Fbx40/80 vs +0,1mg/dL [p menor de 0,05 para comparación cual grupo de Fbx vs placebo; NS entre grupos de Fbx]</p> <p>- Cambio de AUs a los 12m: -5,0mg/dL Fbx30 vs -4,2mg/dL Fbx40/80 vs -0,2mg/dL [p menor de 0,05 para comparación cual grupo de Fbx vs placebo; NS entre grupos de Fbx]</p> <p>- Pacientes con AUs menor de 6mg/dL a los 6m: 66% Fbx30 vs 52% Fbx40/80 vs 0% [p menor de 0,05 para comparación cual grupo de Fbx vs placebo]</p> <p>- Pacientes con AUs menor de 6mg/dL a los 12m: 69% Fbx30 vs 45% Fbx40/80 vs 0% [p menor de 0,05 para comparación cual grupo de Fbx vs placebo]</p> <p>Efectos adversos: - EA 78% Fbx30 vs 88% Fbx40/80 vs 78% placebo - EA serios 16% Fbx30 vs 25% Fbx40/80 vs 22% placebo - Discontinuación por EA 16% Fbx30 vs 9% Fbx40/80 vs 28% placebo</p>	<p>en reducir el AUs y es bien tolerado en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.</p> <p>Comentarios del revisor: Sin explicación de método de aleatorización ni de su ocultación. Sin estimación de población por ser un estudio exploratorio. Excluye pacientes tofáceas. Dosis de fbx menor a las utilizadas en Europa.</p>	
Saag 2019	<p>Diseño: Ensayo controlado aleatorizado</p> <p>Objetivos: Investigar la eficacia y seguridad del Fbx de liberación inmediata (LI) y de liberación</p>	<p>Población: Pacientes con gota (crit clasif ARA), AUs mayor o igual a 8mg/dL y al menos un ataque de gota en últimos 12 meses. Edad 55 años Varón 88%AUs 9,6mg/dL Función renal normal/insuf leve/insuf mod/insuf severa: 13%/54%/27%/6%</p> <p>Intervención: Febuxostat</p>	<p>Nº participantes/grupo: 1790 pacientes (357 Fbx40LI vs 355 Fbx40LS vs 357 Fbx80LI vs 357 Fbx80LS vs 357 placebo)</p> <p>Intervención grupo experimental: 4 grupos de Fbx Fbx 40mg/d LI Fbx 40mg/d LS Fbx 80mg/d LI Fbx 80mg/d LS</p>	<p>Efectos clínicos beneficiosos: - Proporción de pacientes con AU menor de 5mg/dL: 16% Fbx40LI vs 26% Fbx40LS vs 43% Fbx80LI vs 50% Fbx80LS vs 0% placebo [p menor de 0,025 en cualq dosis de Fbx vs placebo y en dosis equivalente de FbxLS vs FbxLI]</p> <p>- Proporción de pacientes con AU menor de 6mg/dL: 40% Fbx40LI vs 48% Fbx40LS vs 58% Fbx80LI vs 61% Fbx80LS vs 1% placebo [p menor de 0,025 en cualq dosis de Fbx vs</p>	<p>Los resultados demuestran que Fbx LI y LS fueron ambas bien toleradas y efectivas en pacientes con gota y función renal normal o insuficiencia renal desde leve a severa. Sin embargo, la incidencia de ataques de gota no se redujo por la utilización de una formulación de LS.</p> <p>Comentarios de los revisores:</p>	1+

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES autores	CALIDAD DEL ESTUDIO
	<p>sostenida (LS) in pacientes con gota y con disfunción renal o función renal normal</p> <p>Localización y periodo de realización: Multicéntrico EEUU Abril 2015- Noviembre 2016</p>	<p>Comparación: Placebo</p> <p>Resultados analizados: - Pacientes con AUs menor de 5mg/dL 3m- Pacientes con AUs menor de 6mg/dL 3m- Pacientes con al menos un ataque de gota- EA</p> <p>Tiempo de seguimiento: 3 meses</p>	<p>Intervención grupo control: Placebo Todos los grupos recibieron profilaxis de ataques de gota</p> <p>Método enmascaramiento: Sin información</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Completaron 83% (85% Fbx40LI vs 84% Fbx40LS vs 81% Fbx80LI vs 84% Fbx80LS vs 82% placebo) Motivos discontinuación: EA 48, Desviación protocolo 53, perdida seguimiento 76, decisión paciente 69, Ataque gota 4, ineficacia 6. Análisis ITT</p>	<p>placebo, pero NS entre dosis equivalente de FbxLS vs FbxLI]</p> <p>- Proporción de pacientes con al menos un ataque de gota: 21% Fbx40LI vs 23% Fbx40LS vs 27% Fbx80LI vs 27% Fbx80LS vs 21% placebo [NS]</p> <p>Efectos adversos: - EA: 41% Fbx40LI vs 34% Fbx40LS vs 40% Fbx80LI vs 42% Fbx80LS vs 38% placebo - EA serios: 3% Fbx40LI vs 2% Fbx40LS vs 2% Fbx80LI vs 2% Fbx80LS vs 2% placebo - Discontinuación por EA: 3% Fbx40LI vs 3% Fbx40LS vs 4% Fbx80LI vs 2% Fbx80LS vs 3% placebo</p>	<p>Escasos pacientes con insuficiencia renal severa. La existencia de tantas dosis y formulaciones de Fbx complica la interpretación. Dosis de fbx menor a las utilizadas en Europa. Se describe como doble ciego, pero no se da información sobre el enmascaramiento.</p>	
Stamp 2016	<p>Diseño: Ensayo controlado aleatorizado</p> <p>Objetivos: Determinar la eficacia y seguridad de alopurinol en escalada de dosis con un objetivo terapéutico.</p> <p>Localización y periodo de realización: Nueva Zelanda Marzo 2012 - Marzo 2014</p>	<p>Población: Pacientes con gota (crit clasif ARA) que recibían alopurinol durante al menos un mes a dosis igual o mayor a la ajustada a aclaramiento de Cr con AUs mayor o igual a 6mg/dL. Edad 60 años Varón 87%Tofos 44% AUs 7,2mg/dLDosis alopurinol 269mg/d</p> <p>Intervención: Alopurinol en escalada hasta alcanzar AUs menor a 6mg/dL</p> <p>Comparación: Alopurinol a dosis estables</p> <p>Resultados analizados: - Cambio AUs m12- Pacientes alcanzan AUs menor de 6mg/dL en las 3 visitas finales- Cambio porcentual de AUs en última visita- Pacientes con al menos un ataque agudo de gota- Estado funcional - Dolor - Cambio</p>	<p>Nº participantes/grupo: 183 pacientes (90 escalada de dosis vs 93 dosis estable)</p> <p>Intervención grupo experimental: Alopurinol en escalada. Aumento 50mg/d si ClCr menor de 60ml/min y 100mg/d si ClCr mayor o igual a 60ml/min en visitas con AUs mayor de 6mg/dL (excepto si evidencia de mala adherencia o de EA).</p> <p>Intervención grupo control: Alopurinol a misma dosis que inclusión</p> <p>Método enmascaramiento: Es abierto</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Completaron 76% (76% en cada grupo)</p>	<p>Efectos clínicos beneficiosos: - Cambio AUs 12m: -1,5mg/dL escalada dosis vs -0,3mg/dL estable [p menor 0,001] - Cambio porcentual AUs 12m: -18% escalada dosis vs -3% estable [p menor 0,001] - AU menor 6g/dL 12m: 69% escalada dosis vs 32% estable [p menor 0,0001] - AU menor 6g/dL en las tres últimas visitas: 59% escalada dosis vs 14% estable [p menor 0,0001] - Dosis media alopurinol 413mg/d escalada vs 288mg/d estable - Pacientes con al menos un ataque de gota: 54% escalada dosis vs 59% estable [NS] - Sin diferencia en tamaño de tofo - Resolución completa de tofos 19% en cada grupo - Sin diferencia en HAQ- Sin diferencia en dolor <i>En subgrupo de pacientes con ClCr entre 30 y 60ml/min</i> - Cambio AUs 12m: -2,3mg/dL escalada dosis vs -0,1mg/dL estable</p>	<p>En pacientes con gota, incluyendo aquello con insuficiencia renal, que toleran dosis de alopurinol ajustadas según ClCr pero que no alcanzan el objetivo terapéutico, el aumento gradual de la dosis de alopurinol hasta alcanzar el objetivo terapéutico es efectivo y bien tolerado.</p> <p>Comentarios del revisor: El ensayo no es ciego para pacientes ni asesores, aunque los desenlaces son objetivos (AUs). No se alcanzó el tamaño muestral estimado (200)</p>	1+

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES autores	CALIDAD DEL ESTUDIO
		<p>tamaño tofo 12m- EA</p> <p>Tiempo de seguimiento: 12 meses</p>	<p>Motivos discontinuación: EA 4, pérdida seguimiento 30, muertes 10</p> <p>Análisis ITT</p>	<p>- AU menor 6g/dL 12m: 86% escalada dosis vs 25% estable</p> <p>- Cambio porcentual AUs 12m: -28% escalada dosis vs 2% estable</p> <p>- Pacientes con al menos un ataque de gota en el último mes: 34% escalada dosis vs 13% estable</p> <p><i>En subgrupo de pacientes con ClCr menor a 30ml/min</i></p> <p>- Cambio AUs 12m: -1,5mg/dL escalada dosis vs -0,7mg/dL estable</p> <p>- AU menor 6g/dL 12m: 57% escalada dosis vs 13% estable</p> <p>- Cambio porcentual AUs 12m: -20% escalada dosis vs 6% estable</p> <p>- Pacientes con al menos un ataque de gota en el último mes: 14% escalada dosis vs 38% estable</p> <p>Efectos adversos:</p> <p>- EA serios 24% escalada dosis vs 27% estable</p> <p><i>En subgrupo pacientes con ClCr 30-60ml/min</i></p> <p>- Tasa de EA serios similar entre grupos. <i>En subgrupo pacientes con ClCr menor a 30ml/min</i></p> <p>- Tasa de EA serios similar entre grupos.</p>		
Sundy 2011	<p>Diseño: Ensayo controlado aleatorizado</p> <p>Objetivos: Evaluar la eficacia y tolerabilidad de pegloticasa en el manejo de gota crónica refractaria.</p>	<p>Población: Pacientes con gota tofácea e hiperuricemia (AUs mayor o igual a 8mg/dL) contraindicación o refractarios a alopurinol (dosis máxima determinada por médico responsable). Edad 57a ECA C0405 / 54a ECA C0406 Varón 76% ECA C0405 / 86% ECA C0406 Tofos 71% ECA C0405 / 75% ECA C0406 AUs 10mg/dL ECA C0405 / 9,6mg/dL ECA C0406</p>	<p>Nº participantes/grupo: C0405: 109 participantes (44 pegloticasa c2sem vs 43 pegloticasa c4sem vs 22 placebo) C0406: 116 participantes (46 pegloticasa c2sem vs 46 pegloticasa c4sem vs 24 placebo)</p> <p>Intervención grupo experimental: 2 grupos de tratamiento</p>	<p>Efectos clínicos beneficiosos:</p> <p><i>C0405</i></p> <p>- Proporción respondedores en mes 3 y mes 6: 47% peglo c2sem vs 20% peglo c4sem vs 0% placebo</p> <p><i>C0406</i></p> <p>- Proporción respondedores en mes 3 y mes 6: 38% peglo c2sem vs 49% peglo c4sem vs 0% placebo</p> <p><i>Combinado ambos ECA</i></p>	<p>Entre los pacientes con gota crónica, hiperuricemia e intolerancia o refractariedad al alopurinol, el uso de pegloticasa 8mg cada 2 semanas o cada 4 semanas durante 6 meses resulto en cifras de AUs mejores que placebo.</p> <p>Comentarios del revisor:</p>	1++

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES autores	CALIDAD DEL ESTUDIO
	<p>Localización y periodo de realización: 2 ECA (C0405 y C0406) Multicéntrico Norte América Junio 2006 - Octubre 2007</p>	<p>Intervención: Pegloticasa</p> <p>Comparación: Placebo</p> <p>Resultados analizados: - Pacientes con AUs menor de 6mg/dL el 80% del tiempo en último mes (= respondedores)- Resolución tofos- Pacientes con ataques de gota- Dolor- Función física (HAQ)- Calidad de vida (SF36)</p> <p>Tiempo de seguimiento: 6 meses</p>	<p>Pegloticasa 8mg cada 2 semanas Pegloticasa 8mg cada 4 semanas (con placebo en la semana 2 y cada 4 semanas)</p> <p>Intervención grupo control: Placebo Todos los grupos reciben profilaxis de ataques de gota</p> <p>Método enmascaramiento: Sin información</p> <p>Pérdidas post aleatorización: C0405: Completaron 70%. Motivos discontinuación: 17 EA, 6 retirada voluntaria, 1 desviación protocolo, 1 pérdida de seguimiento C0406: Completaron 70%. Motivos discontinuación: 15 EA, 9 retirada voluntaria, 2 pérdida de seguimiento, 1 muerte Análisis ITT</p>	<p>- Proporción respondedores en mes 3 y mes 6: 42% peglo c2sem vs 35% peglo c4sem vs 0% placebo - Resolución de al menos 1 tofo: 40% peglo c2sem vs 21% peglo c4sem vs 7% placebo - Incidencia de ataques de gota mes 1-3: 75% peglo c2sem vs 81% peglo c4sem vs 53% placebo - Incidencia de ataques de gota mes 4-6: 41% peglo c2sem vs 57% peglo c4sem vs 67% placebo - Frecuencia de ataques de gota mes 1-3: 2,3 peglo c2sem vs 2,7 peglo c4sem vs 1,2 ataques por paciente placebo - Frecuencia de ataques de gota mes 4-6: 0,8 peglo c2sem vs 1,5 peglo c4sem vs 1,3 placebo - Cambio HAQ: -0,2 peglo c2sem vs -0,2 peglo c4sem vs +0,0 placebo - Cambio dolor: -11,4 peglo c2sem vs -6,9 peglo c4sem vs +1,4 placebo - Cambio SF36: 4,4 peglo c2sem vs 4,9 peglo c4sem vs -0,3 placebo</p> <p>Efectos adversos: - EA: 94% peglo 2sem vs 100% peglo c4sem vs 95% placebo - EA serios: 24% peglo 2sem vs 23% peglo c4sem vs 12% placebo - Muerte: 2% peglo 2sem vs 1% peglo c4sem vs 0% placebo - Discontinuación por EA: 18% peglo 2sem vs 19% peglo c4sem vs 2% placebo</p>	<p>Sin datos sobre método de aleatorización y enmascaramiento.</p>	
Tausche 2017	<p>Diseño: Ensayo controlado aleatorizado</p> <p>Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de lesinurad en</p>	<p>Población: Adultos con gota (dx de gota) con intolerancia o contraindicación a alopurinol o febuxostat y con AUs mayor o igual a 6,5mg/dL. Edad 54 años Varón 91% AUs 9,3mg/dL</p> <p>Intervención:</p>	<p>Nº participantes/grupo: 214 (107 Lesu vs 107 placebo)</p> <p>Intervención grupo experimental: Lesinurad 400mg/día</p> <p>Intervención grupo control: Placebo</p>	<p>Efectos clínicos beneficiosos: - Proporción pacientes con AUs menor de 6mg/dL en mes 6: 30% Lesu vs 2% placebo [p menor 0,0001] - Proporción pacientes con AUs menor de 6mg/dL en cada visita: superior con Lesu empezando en mes 1 y en cada visita hasta mes 6.</p>	<p>En pacientes con gota e intolerancia o contraindicación a inhibidores de la xantina oxidasa, el lesinurad 400mg en monoterapia se demostró superior a placebo en la reducción de AUs, pero con una alta incidencia de elevaciones de la creatinina y efectos adversos</p>	1++

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES autores	CALIDAD DEL ESTUDIO
	<p>monoterapia a 400mg diarios in pacientes con gota intolerantes o con contraindicación a inhibidores de la xantina-oxidasa.</p> <p>Localización y periodo de realización: Multicéntrico América del Norte, Europa, Australia, Sud África y Nueva Zelanda. Feb 2012-Oct 2013</p>	<p>Lesinurad</p> <p>Comparación: Placebo</p> <p>Resultados analizados: - Proporción pacientes con AUs menor de 6mg/dL en mes 6- Proporción pacientes con AUs menor de 6mg/dL en cada visita - Proporción pacientes con AUs menor de 5mg/dL en cada visita - Proporción pacientes con AUs menor de 4mg/dL en cada visita - Cambio absoluto de AUs en cada visita- Cambio porcentual de AUs en cada visita- Proporción de pacientes con ataques agudos- EA</p> <p>Tiempo de seguimiento: 6 meses</p>	<p>Ambos grupos con profilaxis para ataques agudos</p> <p>Método enmascaramiento: Placebo y Lesu tienen apariencia similar.</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Completaron 83% (79% Lesu vs 88% placebo) Motivos discontinuación: EA 5%, ataque gota 1%, desviación protocolo 1%, pérdida seguimiento 1%, decisión paciente 4% Análisis ITT</p>	<p>- Proporción pacientes con AUs menor de 5mg/dL en mes 6: 14% Lesu vs 0% placebo [p menor 0,05] - Proporción pacientes con AUs menor de 4mg/dL en mes 6: 4% Lesu vs 0% placebo [p menor 0,05] - Proporción de pacientes con ataques agudos: 12% Lesu vs 15% placebo [NS]</p> <p>Efectos adversos: - EA 78% lesu vs 65% placebo - EA serios 8% lesu vs 4% placebo - Discontinuación por EA 8% vs 3% - EA renales 18% lesu vs 0% placebo - EA renales series 5% lesu vs 0% placebo</p>	<p>renales. Por tanto, lesinurad en monoterapia no se recomienda para su utilización en gota.</p> <p>Comentarios del revisor: Se estudia la dosis de 400mg en monoterapia, dosis y estrategia no aprobada por la EMA/FDA. Los datos de reducción de AUs son adecuados (reducción alrededor de 30% de AUs) pero señal de alarma con EA sobre todo renales</p>	
Wang 2018 ¹ ^{Error!} Marcador no definido.	<p>Diseño: Ensayo controlado aleatorizado</p> <p>Objetivos: Evaluar la eficacia de febuxostat y alopurinol in el tratamiento de gota con hiperuricemia.</p> <p>Localización y periodo de realización: Unicéntrico - Hospital Central de Linfen (China)</p>	<p>Población: Pacientes con gota (crit clasif ARA) e hiperuricemia Edad 62añosVarón 55%AUs 618 micromol/L</p> <p>Intervención: Febuxostat</p> <p>Comparación: Alopurinol</p> <p>Resultados analizados: - AUs tras mes 1, 3 y 6- Pacientes con AUs por debajo de 6mg/dL- EA</p> <p>Tiempo de seguimiento: 6 meses</p>	<p>Nº participantes/grupo: 160 pacientes (80 por grupo)</p> <p>Intervención grupo experimental: Fbx 80mg/d</p> <p>Intervención grupo control: Alop 100mg tres veces al día Ambos grupos con educación para la salud</p> <p>Método enmascaramiento: No ciego</p> <p>Pérdidas post aleatorización: No se describen Sin datos sobre tipo de análisis.</p>	<p>Efectos clínicos beneficiosos: - AUs 1m: 421 mcmol/L Fbx vs 468mcmol/L Alop [p menor 0,05] - AUs 3m: 403 mcmol/L Fbx vs 431mcmol/L Alop [p menor 0,05] - AUs 6m: 372 mcmol/L Fbx vs 400mcmol/L Alop [p menor 0,05] - Proporción pacientes con AUs menor de 6mg/dL a 1m: 75% vs 52% [p menor 0,05] - Proporción pacientes con AUs menor de 6mg/dL a 3m: 91% vs 79% [p menor 0,05] - Proporción pacientes con AUs menor de 6mg/dL a 6m: 100% vs 88% [p menor 0,05] - Proporción pacientes con ataque: 4% vs 13% [p menor 0,05]</p> <p>Efectos adversos: - EA 4% vs 14% [p menor 0,05]</p>	<p>Febuxostat tiene un mejor efecto en el tratamiento de la gota con hiperuricemia, lo que puede activamente mejorar el nivel de ácido úrico y reducir la recurrencia de ataques de gota con mejor seguridad.</p> <p>Comentarios del revisor: Sin datos sobre aleatorización ni ocultamiento. Sin datos sobre pérdidas en el seguimiento. Definición poco precisa de criterios de inclusión. Tasa de mujeres mucho más alta de lo esperable. Poca descripción de la población proporcionada. Sin datos sobre la financiación. Población china, posibles problemas de validez externa.</p>	1-

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES autores	CALIDAD DEL ESTUDIO
	Enero 2016-diciembre 2017					
White 2018	<p>Diseño: Ensayo controlado aleatorizado</p> <p>Objetivos: Determinar si febusostat era no inferior a alopurinol con respecto a eventos cardiovasculares mayores en pacientes con gota y enfermedad cardiovascular.</p> <p>Localización y periodo de realización: Multicéntrico EEUU Abril 2010-Mayo 2017</p>	<p>Población: Pacientes con gota (crit clasif ARA) e hiperuricemia (AUs mayor o igual a 7mg/dL o mayor o igual a 6mg/dL con gota inadecuadamente controlada) y antecedentes de enfermedad CV mayor (IAM, angina inestable, ACVA isquémico, AIT, enf vascular periférica, DM con complicaciones micro o macrovasculares). Edad mediana 64-65 años Varón 84% Tofos 21% AUs 8,7mg/dL</p> <p>Intervención: Febuxostat</p> <p>Comparación: Alopurinol.</p> <p>Resultados analizados: - Primera ocurrencia de evento CV (muerte CV, IAM, ACVA, revascularización urgente por angina inestable)- Primera ocurrencia de evento CV - definición alterativa (muerte CV, IAM, ACVA)- Muerte CV- Primera ocurrencia de IAM no fatal- Primera ocurrencia de ACVA no fatal- Primera ocurrencia de revascularización urgente por angina inestable- Muerte de cualquier causa - Revascularización cerebral urgente- AIT- Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca- Arritmias- Eventos tromboembólicos</p> <p>Tiempo de seguimiento: Variables. Seguimiento hasta que ocurrieran 624 eventos CV (pre-especificado)</p>	<p>Nº participantes/grupo: 6190 pacientes (3098 Fbx vs 3092 Alop)</p> <p>Intervención grupo experimental: Fbx 40mg/d, aumentado a 80mg/d si AUs a las dos semanas mayor de 6mg/dL.</p> <p>Intervención grupo control: Alopurinol. Dosis inicial 300mg si ClCr mayor o igual 60ml/min y 200mg si CrCl 30-60ml/min. Aumento 100mg/d cada mes si AUs mayor a 6mg/dL. Dosis máxima 600mg si ClCr mayor o igual 60ml/min y 400mg si CrCl 30-60ml/min. Ambos grupos recibieron profilaxis de ataques agudos de gota 6meses.</p> <p>Método enmascaramiento: Doble-ciego sin más datos sobre método.</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Completaron 43% de los pacientes (43% Fbx vs 44% alop) Análisis por ITT</p>	<p>Efectos clínicos beneficiosos: - Proporción pacientes con AUs menor a 6mg/dL - Proporción pacientes con AUs menor a 5mg/dL - Tasa de ataques agudos 0,68 Fbx vs 0,63 Alop ataques por año</p> <p>Efectos adversos: - Eventos CV 10,8% Fbx vs 10,4% alop [HR 1,03, 95IC 0,87-1,23, p menor 0,05 para no inferioridad] - Eventos CV (def alternativa): 9,6% Fbx vs 8,8% alop [HR 1,09, 95IC 0,92-1,28] - Muerte CV 4,3% Fbx vs 3,2% alop [HR 1,34, 95IC 1,03-1,73] - IAM no fatal 3,6% Fbx vs 3,8% alop [HR 0,93, 95IC 0,72-1,21] - ACVA no fatal 2,3% Fbx vs 2,3% alop [HR 1,01, 95IC 0,73-1,41] - Revascularización urgente por angina inestable 1,6% Fbx vs 1,8% alop [HR 0,86, 95IC 0,59-1,26] - Muerte cualquier causa 7,8% Fbx vs 6,4% alop [HR 1,22, 95IC 1,01-1,47]</p>	<p>En pacientes con gota y enfermedad CV mayor concomitante, febusostat fue no inferior a alopurinol en cuanto a eventos adversos CV. La mortalidad global y de causa cardiovascular fue mayor en febusostat que con alopurinol.</p> <p>Comentarios del revisor: Sin descripción de método de aleatorización, ocultamiento, ni enmascaramiento de las intervenciones. Alta tasa de pérdidas (mayor al 50%). Discrepancia entre resultado de desenlace primario (eventos CV) y mortalidad; sin explicación patológica razonada.</p>	1+

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES autores	CALIDAD DEL ESTUDIO
		Mediana seguimiento 942-968 días				
Xu 2015	<p>Diseño: Ensayo controlado aleatorizado</p> <p>Objetivos: Comparar la eficiencia y seguridad de febuxostat con los de alopurinol en pacientes chinos con gota e hiperuricemia.</p> <p>Localización y periodo de realización: Multicéntrico, China Julio 2011- Octubre 2013</p>	<p>Población: Adultos con gota (crit clasif ARA) e hiperuricemia (AUs mayor o igual a 480 micromol/L), función renal normal (Cr menor o igual a 1,5mg/dL. Edad 47 años Varón 95% Tofos 16% AUs 567 micromol/L)</p> <p>Intervención: Febuxostat (diferentes dosis)</p> <p>Comparación: Alopurinol</p> <p>Resultados analizados: - Pacientes con AUs por debajo de 360mcmol/L en las tres últimas visitas- Pacientes con AUs por debajo de 360mcmol/L en la última visita- Cambio absoluto de AUs en la última visita</p> <p>Tiempo de seguimiento: 6 meses</p>	<p>Nº participantes/grupo: 504 participantes (168 Fbx80 vs 168 Fbx40 vs 168 Alop)</p> <p>Intervención grupo experimental: 2 grupos experimentales Fbx 40mg/d + placebo Fbx 80mg/d + placebo</p> <p>Intervención grupo control: Alop 300mg/d + placebo Ambos grupos profilaxis de ataques con Ibuprofeno 200mg/12 horas</p> <p>Método enmascaramiento: Se utilizó placebo en ambas ramas</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Completaron 83% Motivos discontinuación: Perdida seguimiento 36, EA 9, ataques gota 7, desviación protocolo 11, decisión personal 12. Análisis ITT</p>	<p>Efectos clínicos beneficiosos: - Proporción de pacientes con AUs menor de 360mcmol/L en las últimas 3 visitas: 34% Fbx80 vs 23% Fbx40 vs 17% alop [p menor 0,05 para comparar Fbx80 y alop] - Proporción de pacientes con AUs menor de 360mcmol/L en la última visita: 59% Fbx80 vs 45% Fbx40 vs 35% alop [p menor 0,05 para comparar Fbx80 vs Fbx40 o alop] - Cambio AUs en última vista: 216mcmol/L Fbx80 vs 182mcmol/L Fbx40 vs 170mcmol/L alop [p menor 0,05 para comparar Fbx80 y alop] - La incidencia de ataques agudos fue similar entre los grupos</p> <p>Efectos adversos: - EA 36% Fbx80 vs 38% Fbx40 vs 32% alop - EA serios 1% Fbx80 vs 0% Fbx40 vs 0% alop - Discontinuación por EA 2% Fbx80 vs 2% Fbx40 vs 2% alop</p>	<p>Fbx 80mg/d tuvo una eficacia reductora de uricemia superior a Fbx 40mg/d o alopurinol 300mg/d, la cual fue comparable en pacientes chinos con gota e hiperuricemia. Fbx, a una dosis de 40mg o 80mg diaria, fue segura y bien tolerada.</p> <p>Comentarios del revisor Validez externa limitada por origen chino de todos los participantes. Dosis de fbx menor a las utilizadas en Europa.</p>	1++
Yamanaka 2018	<p>Diseño: Ensayo controlado aleatorizado</p> <p>Objetivos: Investigar la incidencia de ataques de gota al inicio del tratamiento con febuxostat comparando monoterapia a</p>	<p>Población: Varones con gota con al menos un episodio de artritis gotosa (crit clasif ARA) en el año anterior y con AUs mayor de 7mg/dL sin tto reductor de la uricemia actual. Edad 47 años Varón 100% AUs 8,6mg/dL</p> <p>Intervención: Febuxostat en escalada</p> <p>Comparación: 2 grupos comparadores</p>	<p>Nº participantes/grupo: 255 pacientes (Fbx 10/20/40 101 vs FbxColch 52 vs Fbx40 102)</p> <p>Intervención grupo experimental: Fbx en aumento de dosis (10mg/d 4 sem + 20mg/d 4 sem + 40mg/d hasta el final del estudio)</p> <p>Intervención grupo control: 2 grupos control Fbx 40mg/d monoterapia Fbx 40mg/d + colchicina 0,5mg/d</p>	<p>Efectos clínicos beneficiosos: - Proporción de pacientes con ataque de gota 12sem: 21% Fbx10/20/40 vs 19% Fbx/Colch vs 36% Fbx40 [NS comparación global, p menor 0,05 comparación Fbx40 con ambos grupos] - Tasa de ataques de gota: 1,35 ataques/paciente Fbx10/20/40 vs 1,33 ataques/paciente Fbx/Colch vs 2,06 ataques/paciente Fbx40 [NS] - Proporción de pacientes con AUs menor o igual a 6mg/dL: sin diferencias entre grupos a las 12 sem.</p> <p>Efectos adversos:</p>	<p>Los resultados sugieren que un aumento progresivo de la dosis de fbx redujo la incidencia de ataques de gota de manera comparable a la profilaxis con colchicina a dosis bajas. Debido a consideraciones sobre la seguridad de la colchicina, un aumento progresivo de la dosis de febuxostat puede ser una opción recomendada.</p> <p>Comentarios del revisor:</p>	1+

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES autores	CALIDAD DEL ESTUDIO
	<p>dosis fijas con aumento progresivo de dosis y colchicina a dosis bajas</p> <p>Localización y periodo de realización: Multicéntrico Japón Agosto 2013- febrero 2015</p>	<p>Febuxostat dosis fija Febuxostat + colchicina</p> <p>Resultados analizados: - Ataques de gota- EA</p> <p>Tiempo de seguimiento: 12 semanas</p>	<p>Método enmascaramiento: El estudio es abierto</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Completaron 80% (82% Fbx10/20/40 vs 80% Fbx/Colch vs 75% Fbx40) 14 no recibieron intervención (no incluidos en ITT) Motivos discontinuación: 5 EA, 16 perdidas de seguimiento, 9 decisión voluntaria, 7 decisión investigador Análisis ITT</p>	<p>- EA 22% Fbx10/20/40 vs 20% Fbx/Colch vs 22% Fbx40 - EA serios 0% en ambos grupos</p>	<p>El objetivo del estudio es investigar el uso de fbx en escalada lenta de dosis para evitar ataques de gota. Pérdidas superiores a las estimadas al calcular la muestra (10% vs 20%) Se trata de un estudio abierto, no ciego para pacientes ni investigadores. Estudio realizado íntegramente en Japón (validez externa limitada).</p>	
<p>Yu 2016^{Error!} Marcador no definido.</p>	<p>Diseño: Ensayo controlado aleatorizado</p> <p>Objetivos: Comparar la eficacia y seguridad de Fbx oral con alopurinol en chinos de la étnica Han a lo largo de 12 semanas en pacientes dx de gota</p> <p>Localización y periodo de realización: Multicéntrico Taiwán. No reportado periodo</p>	<p>Población: Adultos entre 20 y 65 años diagnosticados de gota (crit clasificación ARA) con HLA-B*5801 negativo. Edad 46añosVarón 97%Tofos 51%</p> <p>Intervención: Febuxostat</p> <p>Comparación: Alopurinol</p> <p>Resultados analizados: Sí</p> <p>Tiempo de seguimiento: 12 semanas</p>	<p>Nº participantes/grupo: 109 pacientes (54 Fbx/54 alopurinol)</p> <p>Intervención grupo experimental: Fbx 80mg/d + colchicina 0,5mg/12h</p> <p>Intervención grupo control: Alop 300mg/d + Colchicina 0,5mg/12h</p> <p>Método enmascaramiento: Ensayo abierto</p> <p>Pérdidas post aleatorización: No se describen perdidas.</p>	<p>Efectos clínicos beneficiosos: - Proporción pacientes con AUs menor de 6mg/dL sem 12: 59% Fbx vs 11% alop; dif entre tratamientos 48% (IC95 31-66%) - Cambio porcentual AUs sem12: 39% Fbx vs 28% alop [p menor 0,05]</p> <p>Efectos adversos: - EA 70% Fbx vs 64% alop - EA serios 3% Fbx vs 2% alop - Discontinuación por EA 0% Fbx vs 4% alop</p>	<p>Febuxostat es un tratamiento efectivo, seguro y bien tolerado para la reducción del AUs en pacientes chinos de la etnia Han con gota.</p> <p>Comentarios del revisor El tamaño muestral se estimó en 120; reclutados 109 Estudio abierto Sin información sobre el método de aleatorización ni ocultamiento. Solamente se incluyen chino de la etnia Han; limitaciones en la validez externa</p>	1-

Tratamiento combinado

Pregunta clínica 2

¿Cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad de la terapia combinada en el tratamiento de la gota?

REFERENCIA	ESTUDIOS	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Wu 2018	<p>Revisión sistemática y metaanálisis de ECA</p> <p>Objetivos: Evalúan la evidencia de la literatura sobre la eficacia y seguridad de la combinación de lesinurad con IOX en el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con gota</p> <p>Periodo de búsqueda: 2016-2017</p>	<p>Población de los estudios incluidos en la RS: Se incluyen 5 ensayos clínicos con un total de 1959 pacientes.</p> <p>-3 de los ensayos incluyen pacientes con exposición inadecuada al alopurinol (AUs ≥ 6)</p> <p>- Otro ensayo requirió que los niveles de AUs basal fueran de 8,0 mg / dl en pacientes que no habían recibido terapia o de 6,0 mg / dl en aquellos sometidos a tratamiento, y un nivel de AUs de 5,0 mg / dl en pacientes que habían recibido 3 semanas de febuxostat 80 mg / día.</p> <p>- un ensayo controlado con placebo evaluó la monoterapia con lesinurad 400 mg versus placebo en pacientes con gota que eran intolerantes al alopurinol o al febuxostat y tenían un nivel de AUs de 6.5 mg / dl.</p>	<p>Ensayo 1: L2+A: L 200 mg + Al 200-900 mg L4+A: L 400 mg + Al 200-900 mg A: Placebo + A 200-900 mg-</p> <p>Ensayo2: L2+F: L 200 mg + F 80 mg L4+F: L 400 mg + F 80 mg F: Placebo + F 80 mg</p> <p>Ensayo3: L2+A: L 200 mg + A 200-600 mg L4+A: L 400 mg + A 200-600 mg L6+A: L 600 mg + A 200-600 mg A: Placebo + A 200-600 mg</p> <p>Ensayo 4: L2+A: L 200 mg + A 200-800 mg L4+A: L 400 mg + A 200-800 mg A: Placebo + A 200-800 mg</p>	<p>Proporción de pacientes con AUs <6.0 mg / dl o <5.0 mg / dl</p> <p>Mayor % de pacientes que alcanzaron los niveles de AUs en el grupo de LSN 200 mg + AL frente al grupo de AL solo (RR = 2.19; IC del 95%, 1.84 a 2.60), en el grupo de LSN 400 mg más AL frente al grupo de AL solo (RR = 2,54; IC del 95%, 2,04 a 3,16), y en el grupo de LSN 400 mg más FB frente al grupo de FBT sólo (RR = 1,63; IC del 95%, 1,30 a 2,04).</p> <p>la proporción de pacientes que lograron una AUs <6.0 mg / dl en el 6º mes fue significativamente mayor en el grupo de 400 mg de LSN que en el grupo de placebo (P <0.0001).</p> <p>Niveles medios de AUs</p> <p>En los 4 ensayos en los que se comparó tratamiento combinado frente a monoterapia: , el grupo de tratamiento combinado (LSN con IXO) mostró niveles de AUs medios significativamente más bajos: (diferencia de medias (DM) = -1,06; IC del 95%, -1,31 a -0,80 en el 6º mes y DM = -1,05 ; IC del 95%, -1.28 a -0.81 en el 12º mes en el grupo de LSN 200 mg más XOI; MD = -1.67; IC del 95%, -2.09 a -1.25 en el 6ºmes, y MD = -1.54; IC del 95%, 1.88 a -1.20 en el 12º mes en el grupo de LSN 400 mg más IXO).</p>	<p>-Aunque la adición de LSN 200 mg o 400 mg a un XOI disminuyó los niveles de AUs y los perfiles de seguridad de LSN 200 mg más XOI fueron comparables a los de monoterapia con XOI los beneficios clínicos, como reducir el número de brotes de gota y la resolución de tofos, no fueron demostrados.</p> <p>-Abogan a la necesidad de estudios a largo plazo para apoyar la rentabilidad y seguridad de lesinurad en combinación en pacientes con gota.</p>	<p>Se trata d un metaanálisis de 5 ensayos clínicos en general bien diseñados con algo de heterogeneidad en tres los subgrupos.</p>	1+

		<p>Se excluyeron:</p> <ul style="list-style-type: none"> -pacientes con AUs \leq 6.0 mg / dl en la inclusión - pacientes de edad \leq 18 años -ensayos con cohortes de pacientes duplicados. 	<p>Ensayo 5: L4: L 400 mg P: Placebo</p> <p>Todos los estudios incluyeron profilaxis con colchicina o un AINE a partir de 14 o 21 días antes de la aleatorización y continuaron hasta el 5º mes en cuatro ensayos o 1 semana después de la intervención en el estudio de 4 semanas.</p>	<p>En un estudio frente a placebo los niveles medios de AUs fueron significativamente más bajos con el grupo de lesinurad 400 mg en comparación con el grupo de placebo desde el 1º hasta el 6ºm (P <0,0001).</p> <p>Tasas medias de GFRT Sólo medido en 4 de los 5 estudios. No hubo diferencias significativas en las tasas medias de GFRT (DM = -0,02; IC del 95%, -0,23 a 0,18 en lesinurad 200 mg más un XO1, y MD = -0,12; IC del 95%, -0,33 a 0,08 en lesinurad 400 mg más un IXO en comparación con el grupo de monoterapia con IXO. En el estudio en comparación con placebo, la tasa media de GFRT fue similar entre el 1º y 6º mes en ambos grupos. Proporción de pacientes con resolución completa de síntomas No se observó una diferencia significativa en la % de pacientes que lograron una resolución completa de uno o más tofos entre 200 mg de LSN (RR = 0,96; IC del 95%, 0,50 a 1,82) o 400 mg (RR = 1,14; IC del 95%, 0,75 a 1.72) más tratamiento con IXO y el grupo de monoterapia con IXO. Eventos adversos el nº de EA fue comparable entre el grupo de lesinurad 200 mg más IXO y el grupo de monoterapia con IXO. Aunque LSN 400 mg en monoterapia en comparación con el placebo, se produjeron significativamente más EA.</p>			
--	--	---	---	--	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	EXPOSICIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS				CONCLUSION	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Akkasilpa 2004	prospectivo Objetivos: comparar la eficacia de una dosis baja	Número de participantes / N= 94 pacientes Grupo alopurinol: n= 47 -Edad media: 59,2 \pm 11,0	Factor de exposición: AL 100 mg y BZB 20 mg frente a una dosis única de AL 300 mg. Se prescribió 0,6 mg/día de colchicina a todos los pacientes	Ac úrico (mg/dl)	alopurinol	Tto combinado	p	-La eficacia del AL 300 mg/día es superior al tratamiento combinado de	Presenta varias limitaciones: Es un diseño prospectivo y no	1-
				Pre-tto	10,4 \pm 1,9	9,6 \pm 3,7	NS			
				Post-tto	6,3 \pm 1,2	2 \pm 1,8	-			
				Diferencia	4,1 \pm 2,4	2,5 \pm 3,4	0,01			

	<p>combinada de fármacos hipouricémicos (Alopurinol 100 mg y benzobromarona 20 mg) con dosis estándar de 300 mg de alopurinol</p> <p>Periodo de realización: No se especifica</p>	<p>-94% hombres y 6% mujeres. -Duración hiperuricemia: 62,4 ± 40,5 meses</p> <p>Grupo tto combinado: n= 47 -Edad media 54,1 + 12,7 -91% hombres y 9% mujeres. -Duración hiperuricemia: 64,1 ± 86,4meses</p>	<p>para profilaxis de un ataque de artritis gotosa aguda. Periodo de seguimiento: 1 mes</p> <p>Perdidas: nº / grupo: No informado</p>	<p>-No hubo reacciones clínicas adversas al fármaco</p>	<p>bajas dosis de AL (100 mg/d) y BZB (20 mg/d)</p>	<p>aleatorio sin cegamiento. Bajo número de pacientes Seguimiento muy corto. Diferencia de edad entre los grupos significativa.</p>					
<p>Dalbeth et al 2019</p>	<p>Estudio de extensión de 12 meses del ensayo clínico multicéntrico CRYSTAL Objetivos: un trabajo de extensión del estudio previo en el que valoraron la eficacia y seguridad del lesinurad en combinación con febuxostat</p>	<p>Número de participantes / grupo: N total=196. 200 CONT: n=64; edad media:53,2; 98,4% hombres; AUs medio (mg/dl) al inicio de extensión: 4. 200CROSS: n=33; edad media: 52,4; 100% hombres; AUs medio (mg/dl) al inicio de extensión: 5,2. 400CONT: n=65; edad media: 52,1; 92,3% hombres; AUs medio (mg/dl) al inicio de extensión: 2,9. 400CROSS: n=34; edad media: 52,1; 94,1% hombres; AUs medio (mg/dl) al inicio de extensión: 5,5. 88 pacientes (44,9%) interrumpieron el estudio de forma precoz. Con similares porcentajes en todos los grupos de tratamiento</p>	<p>Factor de exposición: 200CONT: estudio basal :80mg de FB+200mg LSN. Continuaron con las mismas dosis en el estudio de extensión. 200CROSS: estudio basal:80mg de FB. En estudio de extensión: 80mg de FB + 200mg de LSN. 400CONT: estudio basal :80mg de FB+400mg LSN. Continuaron con las mismas dosis en el estudio de extensión. 400CROSS: estudio basal:80mg de FB. En estudio de extensión: 80mg de FB + 400mg de LSN. Se administró profilaxis a todos los pacientes con colchicina 0.5 o 0.6 mg al día o un AINE si los pacientes tenían intolerancia / contraindicación a la colchicina</p>	<p>Resolución de tofos y disminución del área A los 12 meses: -59.6%, 43.5%, 66.7% y 50.0% de los pacientes en los grupos 200CONT, 200CROSS, 400CONT y 400CROSS, respectivamente, tenían resolución completa de al menos un tofo objetivo. -La % de pacientes con resolución completa o parcial de al menos un tofo objetivo fueron 74.5%, 82.6%, 84.3% y 80.8%, respectivamente. -La suma de áreas de todos los tofos objetivo se redujo en 76.4%, 58.1%,77.5% y 62.8%, respectivamente.</p> <p>Episodios de gota que requirieron tratamiento -Las tasas medias ajustadas (SE) de brotes desde el final del 2º m hasta el final del 12 m: 0,6 (0,19): 200 CONT; 1,3 (0,48):200CROSS; 0,2 (0,08):400CONT y 1,9 (0,93): 400 CROSS. -La % de pacientes con un brote de gota entre los meses 2 y 12 fue menor en el grupo 400CONT (9,2%) y mayor en el 400CROSS y en el 200CONT (35,5%). Niveles de AUs -La % de pacientes con AUs <5.0 mg / dl durante el estudio basal varió de 68.8% a 79.7% en el Grupo 200CONT y 84.4% a 96.9% en el 400CONT, que se mantuvieron. durante los 12 meses del estudio de extensión. - En los grupos 200CROSS y 400CROSS, la % de pacientes con AUs <5.0mg / dl varió de 53.1% a 65.6% y del 38,2% al 55,9%, respectivamente, en el estudio basal. Esta % aumentó en el estudio de extensión tanto en el 200CROSS (rango, 70.4–88.9%) y 400CROSS (rango, 71.4–93.3%). Seguridad (tasa de incidencia ajustada)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>200</td> <td>200</td> <td>400</td> <td>400</td> </tr> </table>	200	200	400	400	<p>El Tto de LSN+ FB lesinurad más febuxostat: -mantuvo los niveles de AUs. -provocó aumento progresivo de la resolución completa de al menos un tofo objetivo y reducción progresiva del tamaño del tofo. -Consiguió reducción del nº de brotes que requirieron tratamiento durante el segundo año. Los EA fueron compatibles con los observados en el estudio basal.</p>	<p>-Estudio de extensión de un estudio previo. - mujeres poco representativas en el estudio. -imprecisión en la metodología utilizada para medir brotes y resolución de tofos. - Alto número de pérdidas (49,9%)</p>	<p>1-</p>
200	200	400	400								

				CONT	CROSS	CONT	CROSS				
				EA	34	45,2	34,3	53,5			
				EA serio	6,3	4,8	6,6	8,1			
				EA renal	9,8	3,2	9,4	13			
				Nefrolitiasis	1,7	1,6	2,8	3,2			
				EA cv	2,3	1,6	2,2	3,2			
Pérez-Ruiz 2002	<p>Observacional prospectivo</p> <p>Objetivos: Evalúa la relación entre los niveles del urato sérico durante el tratamiento y la velocidad de reducción de los tofos en pacientes con gota tofácea crónica.</p> <p>Periodo de realización: 1995-2000</p>	<p>Número de participantes / -63 pacientes: 24 AL, 25 BZB, 14 tto combinado. -60 hombres y 3 mujeres. -La edad media al inicio de la terapia fue de 57,8±12,8 años (rango 35-74 años)</p> <p>-El tiempo medio con síntomas de gota fue de 12,1± 8,3 años.</p> <p>-21 presentaron un solo tofo (diámetro medio de 14,5± 7,6 mm); 27 mostraron varios pequeños (diámetro medio de 16.0 ±6,3 mm) 15 presentaron tofos grandes o múltiples (diámetro medio de 29.5 ±11.7 mm).</p>	<p>Factor de exposición:</p> <p>-AL (tabletas 100-300mg): Las dosis fueron corregidas por niveles de aclaramiento de creatinina a partir de 100 mg / día y aumentando a la dosis máxima corregida de 300 mg / día en 2 meses, con mayor elevación de la dosis cuando fuera necesario.</p> <p>-BZB (tabletas de 100 mg) se inició en 50 mg / día y se aumentó la dosis hasta un máximo de 100 mg / día en 2 meses, con una elevación adicional de dosis cuando fuera necesario hasta una dosis máxima de 200 mg / día.</p> <p>-Tto combinado: AL 300 mg / día y a los 2 meses del tratamiento se añadió BZB a 50 mg / día.</p> <p>-71 pacientes recibieron profilaxis oral con colchicina (1 mg / día) si el aclaramiento de creatinina era de 50 ml / minuto y 0,5 mg / día si el aclaramiento de creatinina era de 50 ml / minuto.</p> <p>-Los 2 pacientes intolerantes a la colchicina tomaron prednisona (5 mg / día).</p> <p>-Se mantuvo profilaxis hasta un periodo de 6 meses libre de ataques.</p> <p>Pérdidas: 7 pacientes: 4: muertes</p>	<p>-Urato sérico basal(mg/dl) AL:8,78±1,34; BZB: 9,24±1,66; tto combi:8,83±1,11</p> <p>-Urato medio durante seguimiento(mg/dl): AL: 5,37±0,79*; BZB: 4,22±1,01; tto combi: 3,97 ±0,76</p> <p>-Diámetro tofo target(mm) AL: 16,2±6,1; BZB: 16,0 ±9,4; tto combi: 27,8±1.21*</p> <p>-Tiempo hasta la resolución del tofo (meses) AL: 29,1 ±8,3*; BZB: 13,5±5,8; tto combi: 19,6 ± 9,09</p> <p>-Velocidad de reducción(mm/mes) AL: 0,57 ±0,18*; BZB: 1,21±0,67; tto combi: 1,53±0,45</p> <p>* comparación entre grupos P < 0.01.</p> <p>La velocidad de reducción de tofos se relacionó linealmente con el nivel medio de urato sérico durante la terapia. Veintiún pacientes (33%) tuvieron episodios de gota durante el tratamiento.</p> <p>El número medio de ataques por paciente fue de 0,43: 0,41 para el grupo alopurinol; 0,36 para la benzobromarona y 0,57 para la terapia combinada (P= 0,664).</p>	<p>-Los niveles séricos de urato deben reducirse lo suficiente para promover la disolución de los depósitos de urato en pacientes con gota tofácea.</p> <p>-El AL y BZB son igualmente efectivos cuando se alcanzan niveles óptimos de urato sérico</p> <p>-La terapia combinada puede ser útil en pacientes que no muestran una reducción suficiente en los niveles de urato en suero con un solo fármaco.</p>	<p>Se trata de un diseño prospectivo con un número limitado de pacientes.</p> <p>No muestra una tabla de datos demográficos tan sólo muestra datos generales de los pacientes incluidos por lo que no se sabe bien si son comparables.</p>	3				

<p>Azevedo 2014</p>	<p>observacional prospectivo Objetivos: -Describir el perfil de una muestra de pacientes gotosos tratados con alopurinol, benzobromarona, o una combinación de estos dos medicamentos. -Describir el impacto de esta terapia en la reducción de los niveles del ácido úrico Periodo de realización: Enero 2009 y noviembre de 2010</p>	<p>Número de participantes / grupo: 48 pacientes: AL n= 27; BZB n= 4; Tto combinado n= 7 Varones (97,9%). Edad media:56,6 ± 11,4 años. Antecedentes familiares > 15%. 70% de los individuos tuvieron podagra en algún momento y el 40% de ellos experimentó su primer ataque de gota en esta articulación. Casi la mitad de los pacientes tenían gota tofácea crónica. 80% tenían HTA, el 20% tenía diabetes mellitus, el 40% hipertrigliceridemia y el 20% eran obesos. La coexistencia de gota y artrosis fue identificada en 30% de los pacientes. 25% de los pacientes experimentaron nefrolitiasis.</p>	<p>3 otras causas. Factor de exposición: El AL se inició con dosis de 100 a 300 mg/día, con aumentos progresivos de acuerdo con la respuesta terapéutica. La BZB se inició con una dosis de 50 mg / día durante el primer mes y se podía aumentar a 100 mg/día si fuera necesario. 64,5% (31 pacientes) utilizaban colchicina, con dosis diarias de entre 0,5 y 1 mg. Aproximadamente el 40% de los pacientes estaban tomando AINES y el 18,75% utilizaron corticosteroides. Periodo de seguimiento: 12-18 meses Perdidas: nº / grupo: No especifican.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>AL</th> <th>BZB</th> <th>TTo combi</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>edad</td> <td>58,5 ±10</td> <td>45,7 ±8,3</td> <td>57,8 ±11,8</td> <td>0,093</td> </tr> <tr> <td>AU orina (mg/d)</td> <td>575± 397</td> <td>595,5 ± 466</td> <td>461,8 ±251,5</td> <td>0,857</td> </tr> <tr> <td>AU pre-tto.</td> <td>9±1,6</td> <td>9,1±1</td> <td>8.2±1</td> <td>0,499</td> </tr> <tr> <td>AU pos-tto.</td> <td>6,7 ±1,5</td> <td>5,1 ± 1,6</td> <td>4,6 ± 2,3</td> <td>0,01*</td> </tr> </tbody> </table>		AL	BZB	TTo combi	P	edad	58,5 ±10	45,7 ±8,3	57,8 ±11,8	0,093	AU orina (mg/d)	575± 397	595,5 ± 466	461,8 ±251,5	0,857	AU pre-tto.	9±1,6	9,1±1	8.2±1	0,499	AU pos-tto.	6,7 ±1,5	5,1 ± 1,6	4,6 ± 2,3	0,01*	<p>-La combinación de BZB+ AL produjo una disminución significativa de los niveles séricos de urato en comparación con el uso individual de cada uno de estos fármacos. - La BZB sola o en combinación con AL tiene un papel clínico importante en el control de la hiperuricemia en pacientes con gota.</p>	<p>Es un diseño prospectivo, pero no aleatorizado Bajo número de pacientes, y descompensación muy pronunciada en la n entre los grupos. Seguimiento de 12-18 meses. Pacientes con diferentes comorbilidades. Cointervenciones no controladas en el análisis de los datos. Pacientes diversos dentro de la enfermedad, que no están homogéneamente repartidas entre los grupos de intervención</p>	<p>3</p>
	AL	BZB	TTo combi	P																												
edad	58,5 ±10	45,7 ±8,3	57,8 ±11,8	0,093																												
AU orina (mg/d)	575± 397	595,5 ± 466	461,8 ±251,5	0,857																												
AU pre-tto.	9±1,6	9,1±1	8.2±1	0,499																												
AU pos-tto.	6,7 ±1,5	5,1 ± 1,6	4,6 ± 2,3	0,01*																												

Pruebas de imagen como control de la respuesta al tratamiento

Pregunta clínica 3

¿Cuál es la utilidad de las técnicas de imagen para el seguimiento de los pacientes con gota?

Estudio	Diseño y país	Bases de datos/ Fecha búsqueda	Estudios incluidos en la RS	Población	Pruebas en evaluación	Resultados	Conclusiones autores	Comentari o revisor	Calidad evidencia
Ramon A, 2018	Revisión sistemática y metanálisis (Francia)	-Hasta marzo 2017: MEDLINE Cochrane Library -Resúmenes congresos: EULAR (2012-2016) ACR (2012-2016) -Limitación idioma: inglés y francés	4 artículos de la RS evalúan sensibilidad al cambio: -Araujo EG, 2015 -Bayat S, 2016 -Rajan A, 2013 -Sun Y, 2015 -La sensibilidad al cambio de la TCDE se define como la habilidad para detectar variaciones en el tamaño del tofo (expresada como media y desviación estándar del volumen total del tofo en cm ³) -Se calcula el tamaño del efecto dividiendo la media de diferencias antes y después del tratamiento con hipouricemiantes entre la desviación estándar de los valores antes del tratamiento.	Pacientes con gota	Prueba a evaluar: TCDE	-Cambios en el volumen de depósitos de urato: Tamaño del efecto (rango): 0,05 (bajo) a 1,24 (alto) -Sólo un estudio (Sun Y, 2015) describe una correlación significativa entre uricemia y volumen de depósitos de urato. En contraposición, el estudio de Rajan A, 2013 describe que no hubo una correlación entre el descenso de volumen de los depósitos de urato en el TCDE y el descenso de la uricemia en pacientes con tratamiento hipouricemiante.	El papel de la TCDE en el seguimiento de pacientes con gota en tratamiento con hipouricemiantes sigue siendo incierto	-No incluye una evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos -Son estudios de pocos pacientes y con diferencias clínicas	III

Estudio	Diseño y país	Bases de datos/ Fecha búsqueda	Estudios incluidos en la RS	Población	Pruebas en evaluación	Resultados	Conclusiones autores	Comentario revisor	Calidad evidencia
Villaverde V, 2014	Revisión sistemática (España)	-Hasta febrero 2012: MEDLINE EMBASE Cochrane Library -Resúmenes congresos: EULAR (2010-2011) ACR (2010-2011) -Búsqueda manual	De 477 referencias iniciales se incluyeron: 3 estudios (series de casos prospectivos): -Pérez-Ruiz F, 2007 -Thiele RG, 2010 -Peiteado D, 2010	Pacientes con gota (independientemente del criterio seleccionado para su diagnóstico, tipo y número de articulaciones afectadas)	Prueba a evaluar: ECOGRAFÍA	-Disminución o desaparición del signo de doble contorno en pacientes con uricemia < 6 mg/dl (<i>Thiele RG, 2010 y Peiteado D, 2010</i>) -Reducción del diámetro máximo transversal y del volumen de los tofos (<i>Pérez-Ruiz F, 2007</i>) -Pacientes con uricemia <6 mg/dl, el 68% de los tofos tuvo una reducción por encima de la diferencia mínima detectable (<i>Pérez-Ruiz F, 2007</i>) -Pacientes con uricemia >6 mg/dl, sólo el 10% de los tofos tuvo una reducción significativa (<i>Pérez-Ruiz F, 2007</i>)	-El uso de la ecografía parece útil en la evaluación de la respuesta al tratamiento hipouricemiante en pacientes con artritis gotosa -Se necesitan estudios más amplios (ensayos clínicos aleatorizados, cohortes de calidad) para confirmar los resultados.	Evalúan la calidad con la escala de Oxford (3a, 3b y 3b)	III

Estudio	Diseño y país	Bases de datos/ Fecha búsqueda	Estudios incluidos en la RS	Población	Pruebas de imagen	Resultados	Conclusiones autores	Comentario revisor	Calidad evidencia
Durcan L, 2016	Revisión sistemática (Irlanda)	-Hasta febrero 2015: MEDLINE OVID -Resúmenes congresos: EULAR (desde 2002) ACR (desde 2002) -Limitación idioma: inglés	4 artículos de la RS evalúan sensibilidad al cambio de la RADIOGRAFÍA: -Dalbeth N, 2014 (a) -McCarthy GM, 1991 -Bloch C, 1980 -Dalbeth N, 2014 (b) 3 artículos de la RS evalúan sensibilidad al cambio de la ECOGRAFÍA: -Ottaviani S, 2015 -Thiele RG, 2010 -Perez-Ruiz F, 2007 1 artículo de la RS evalúa sensibilidad al cambio de la TCDE: -Rajan A, 2013	Pacientes con gota	RADIOGRAFÍA ECOGRAFIA TCDE	<u>Resultados RADIOGRAFÍA:</u> Erosión: -Con pegloticasa, reducción score erosión de 69,25 a 57,25 (Dalbeth N, 2014 (a)) -No cambio con zoledronato o placebo a los 2 años (Dalbeth N, 2014 (b)) -A 10 años, 9/39 progresaron y 7/39 regresaron (McCarthy GM, 1991) -21/80 pacientes mejora radiográfica (Bloch C, 1980) JSN (estrechamiento espacio articular): -No cambio con pegloticasa al año (Dalbeth N, 2014 (a)) -No cambio con zoledronato o placebo a los 2 años (Dalbeth N, 2014 (b)) <u>Resultados ECOGRAFÍA:</u> TOFOS -20/38 tofos mostraron una reducción desde valores basales al año de tratamiento hipouricemiante (Perez-Ruiz F, 2007) -Diferencia mínima detectable: 5,5-6,5 mm (Perez-Ruiz F, 2007) Signo del doble contorno -3/5 mostró resolución con tratamiento hipouricemiante (Thiele RG, 2010) -11/12 resolución con tratamiento hipouricemiante (Ottaviani S, 2014) No datos de inflamación ni daño estructural <u>Resultados TCDE:</u> Depósitos urato: cambio mínimo detectable: 0,91 cm ³ cohorte en tratamiento durante 1 año (Rajan A, 2013).	Las pruebas de imagen pueden detectar depósitos de urato, daño estructural e inflamación en gota. -Falta de estudios prospectivos longitudinales -No hay una única prueba de imagen válida	-Es confuso dónde se realiza la búsqueda porque dicen medline, pubmed y OVID. No queda claro si quiere decir que busca en EMBASE vía OVID. -No se evalúa la calidad o riesgo de sesgo de los estudios incluidos en la RS	III

Estudio	Diseño y país	Población	Metodología	Pruebas de imagen	Resultados	Conclusiones autores	Comentario revisor	Calidad evidencia
Suh YS, 2016	Estudio antes-después (Korea)	Pacientes con gota (diagnóstico criterios ACR) (n=350 pacientes, solo en 60 hubo seguimiento) Criterios inclusión: -pacientes con radiografía anteroposterior del pie basal -en tratamiento hipouricemiante durante más de 6 meses	Objetivo: evaluar los cambios en el tamaño de los tofos después del tratamiento hipouricemiante Periodo estudio: enero 2010 a diciembre 2013 Para la valoración de los tofos: Se mide el diámetro máximo vertical y horizontal del tofo en la articulación metatarsfalángica del primer dedo Score diámetro vertical: -grado 0: no tofo -grado 1: sospecha tofo -grado 2: tofos diámetro <1/2 que el diámetro de la falange proximal -grado 3: tofos diámetro >1/2 que el diámetro de la falange proximal -grado 4: tofos diámetro que excede el diámetro de la falange proximal Score diámetro horizontal: -grado 0: no tofo -grado 1: tofos diámetro <1/2 que el diámetro de la falange proximal -grado 2: tofos diámetro >1/2 que el diámetro de la falange proximal -grado 3: tofos diámetro que excede el diámetro de la falange proximal	RADIOGRAFÍA	N=60 Resultados basales: -presencia de tofos en 78 de 120 (65%) articulaciones metatarso falángicas en 60 pacientes (100%) Resultados al seguimiento: -presencia de tofos en 41 de 78 (32%) articulaciones metatarso falángicas en 31 pacientes (52%) La radiografía mostró una mejoría en los tofos en 55/78 (46%) articulaciones metatarso falángicas en 44 pacientes (73%) La media de score se redujo en los 60 pacientes de 3,7±2,5 a 1,5±1,8 (p<0,05)	La radiografía convencional es útil para valorar la respuesta al tratamiento en pacientes con gota	En el estudio hay muchas pérdidas de seguimiento y es retrospectivo	III

Estudio	Diseño y país	Población	Metodología	Pruebas de imagen	Resultados	Conclusiones autores	Comentario revisor	Calidad evidencia
Zhang Z, 2017	Ensayo clínico aleatorizado fase 3 multicéntrico (China) (n=46 pacientes)	Pacientes con gota (diagnóstico criterios ACR) Criterios inclusión: -18-80 años -diagnóstico gota (criterios ACR 1977) -SUA>7 mg/Dl -no tratamiento hipouricemiante en las 2 semanas previas -no CI frente a alopurinol y febuxostat	Objetivo: evaluar los cambios en los depósitos de urato durante el tratamiento hipouricemiante Periodo estudio: octubre 2013 a junio 2014 2 ramas: -alopurinol (300 mg/día) (n=15) -febuxostat (40-80 mg/día) (n=31) Periodo de seguimiento: 6 meses Un subgrupo continúa seguimiento hasta 12 meses (n=16 pacientes)	TCDE	Se comparan depósitos basales con depósitos a los 6 meses de seguimiento (n=46): -Desaparición de depósitos en algunas articulaciones en 31/46 (67%) pacientes -En 13/46 (28%) desaparición en algunas articulaciones y aparición de nuevos depósitos en otras -Volumen medio basal: 1,3±3,8 cm ³ -Volumen medio seguimiento: 0,6±2,1 cm ³ (cambio medio -0,7±1,8 cm ³) A los 12 meses de seguimiento (n=16): -El volumen medio de los depósitos de urato fue de 0,05 ± 0,09 cm ³ a los 12 meses -La TCDE mostró completa desaparición de los depósitos en 4 pacientes, pero la media de descenso en el volumen de depósitos de urato no fue significativamente diferente de los 6 a los 12 meses.	Este estudio confirma el valor de la TCDE en el diagnóstico y monitorización del tratamiento de pacientes con artritis gotosa	Es un objetivo secundario	II

Estudio	Diseño y país	Población	Metodología	Pruebas de imagen	Resultados	Conclusiones autores	Comentario revisor	Calidad evidencia
Peiteado D, 2017	Cohorte consecutiva pacientes (n=23 pacientes) (España)	Pacientes con: -ataques recurrentes o gota sintomática de más de 4 meses de duración independientemente del tratamiento -el diagnóstico se confirmó por detección de cristales de UMS en líquido sinovial	Objetivo: analizar la sensibilidad al cambio (medida mediante la estimación de la diferencia mínima detectable) de la ecografía en pacientes con gota Evaluación ecográfica por un reumatólogo ciego a los resultados clínicos del paciente de ambas rodillas, articulación metatarsofalángica primer dedo y tendón rotuliano evaluándose signo de doble contorno y tofos ecográficos (basal, 6 meses, 12 meses y 24 meses)	ECOGRAFÍA	Características de los pacientes: -96% hombres -Edad media: 59 ± 11 -Duración media enfermedad 10,1±9,4 años Uricemia basal: 8,85±1,89 mg/dl Basalmente: -Signo del doble contorno: 73,9% -Tofos: 91,3% A los 2 años: -Signo del doble contorno: 28,6% -Tofos: 81% Para analizar la sensibilidad al cambio se calculó el "mínimo cambio detectable" : Signo del doble contorno global: 0,52 Tofos global: 0,69 El cambio observado a los dos años fue mayor: 1,05 y 1,03 para DC y tofo respectivamente Correlación significativa entre SDC y los parámetros clínicos (r =0,49, p=0,038) y no correlación entre tofos y parámetros clínicos	Los autores concluyen que los hallazgos ecográficos en pacientes con gota muestran sensibilidad al cambio y se relacionan con la reducción del ácido úrico tras el tratamiento. La ecografía puede ser una herramienta útil para la monitorización de los tofos.	-Limitado tamaño muestral -Son pacientes en tratamiento según recomendación es guías, pero sin un estricto control de tratamiento	III

Pacientes con enfermedad renal crónica

Pregunta clínica 4

¿Cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad del tratamiento en pacientes con gota y enfermedad renal crónica (ERC)?

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Liu et al 2018	<p>Objetivos:</p> <p>Evaluar la eficacia y seguridad del febuxostat utilizado para reducción de AU en pacientes con ERC y receptores de trasplante renal.</p> <p>Periodo de búsqueda:</p> <p>Hasta abril 2017 en Medline, Embase y Cochrane</p> <p>Diseño: Revisión Sistemática: Se</p>	<p>Población:</p> <p>Pacientes con ERC o enfermedad renal terminal o trasplante renal con diagnóstico de gota o hiperuricemia (según estrategia de búsqueda no describe la población de estudio).</p> <p>Entre los seis estudios incluidos, los participantes en cinco ensayos</p>	<p>Intervención:</p> <p>Tratamiento con febuxostat</p>	<p>Comparación:</p> <p>Alopurinol o placebo</p>	<p>Nº de estudios y pacientes:</p> <p>se identificaron un total de 48 estudios relevantes y se revisaron sus títulos y resúmenes. Posteriormente, se excluyeron 34 artículos. Después de la revisión a texto completo, se excluyeron 8 estudios debido al diseño y el enfoque del estudio (costo-efectividad del medicamento). Finalmente, seis ensayos clínicos con 402 pacientes fueron elegibles para una revisión sistemática y un metanálisis, cinco de los cuales se incluyeron para un análisis de datos adicional. Las estadísticas cuantitativas no pudieron ser extraídas del estudio por Beddhu et al y solo pudieron ser revisadas sistemáticamente.</p> <p>Magnitud del efecto:</p> <p><u>Eficacia de febuxostat en reducción de ácido úrico</u></p> <p>En esta evaluación se incluyeron un total de cinco estudios. Los resultados de este metanálisis indicaron que el febuxostat redujo significativamente los niveles de AU en comparación con</p>	<p>Conclusiones:</p> <p>el presente estudio indicó que la administración a corto plazo (1-6 meses) de febuxostat disminuyó significativamente las concentraciones séricas de AU en pacientes con ERC y en receptores de trasplante renal en comparación con el alopurinol. Además, no hubo diferencias</p>	<p>Comentarios:</p> <p>Alta heterogeneidad entre los estudios incluidos en el metaanálisis.</p> <p>Los estudios incluidos, incluyen pacientes con gota y pacientes solo con diagnóstico de hiperuricemia sin diagnóstico de gota.</p> <p>Gran porcentaje de pacientes incluidos son de origen asiático, en alguno de los estudios se usa dosis menores a las</p>	1-

<p>seleccionaron estudios tipo ensayo controlado aleatorio o no aleatorio; II) los pacientes en la intervención y el grupo de control fueron diagnosticados con CKD o fueron receptores de trasplante renal; iii) la hiperuricemia se diagnosticó de manera inequívoca; y iv) el estudio incluyó al menos una medida de resultado predefinida. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: i) Informes de casos; ii) revisiones; iii) experimentos con animales, documentos de síntesis química o estudios in vitro; iv) estudios en un idioma que no sea inglés o chino.</p>	<p>fueron de etnia asiática y de etnia caucásica en un ensayo</p> <p>un ensayo se centró en el efecto y la seguridad del febuxostat en receptores de trasplante renal</p>				<p>los agentes de control (placebo o alopurinol) después de 1, 3 y 6 meses de administración [1 mes: DME, -2.24; IC del 95%, -3.59 a -0.89; Valor de p de SMD = 0.001; I2, 92.4% ; 3 meses: SMD, -1,20; IC del 95%, -2.04 a -0.36; Valor de p de SMD = 0.005; I2, 88.9% ; 6 meses: SMD, -1.49; IC del 95%, -2,68 a 0,30; Valor de p de SMD = 0.014; I2, 92.9% . Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los niveles de UA entre la administración de febuxostat y los agentes de control después de 12 meses (DME, -1,58; IC del 95%, 3.3.97 a 0,82; valor de P - DME = 0,196; I2, 96,2%);</p> <p><u>evaluación de la seguridad</u></p> <p>Todos los estudios incluidos en el análisis cuantitativo se compararon con alopurinol. Los resultados combinados de cuatro estudios indicaron que el febuxostat puede prevenir el deterioro de la función renal. Hubo un aumento significativamente mayor en la TFG estimada, en el grupo de intervención en comparación con el grupo control (DME, 0,30; IC del 95%, 0,031-0,58; valor de p de DME = 0,029; I2, 0,0%; mientras que no se obtuvo una diferencia significativa en los niveles de creatinina serica entre los dos grupos (SMD, -0.17; 95% CI, -0.97-0.63; valor de p de SMD = 0.67; I2, 79.2%). El presente estudio analizó además el efecto del febuxostat sobre el metabolismo de los lípidos en la cohorte agrupada. En comparación con el tratamiento de control, los resultados indicaron que no hay un efecto significativo de febuxostat en el metabolismo de los lípidos, incluyendo LDL y HDL [LDL: SMD, -0.21; IC del 95%, -0.49-0.07; Valor de p de SMD = 0.13; I2, 34.1%; HDL: SMD, -0.05; IC del 95%, -0.70-0.61; Valor de p de SMD = 0,89; I2, 69.2%]</p> <p>no hubo sesgo de publicación según la regresión lineal de Egger y la prueba de correlación de rangos de Begg (prueba de Egger: t = 0.18, P = 0.85; prueba de Begg: z = 0.12, P = 0.90).</p>	<p>estadísticamente significativas en el subgrupo de administración de 12 meses, incluso si la eficacia clínica de febuxostat para reducir los niveles de AU era mayor que la del grupo control, que recibió alopurinol</p>	<p>indicadas en nuestro país.</p> <p>El número de pacientes no permite hacer diferencias entre pacientes con ERC y trasplante renal.</p>	
---	---	--	--	--	--	---	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
van Echteld et al	<p>Objetivos:</p> <p>Evaluar la eficacia y seguridad de los medicamentos específicos para la gota en pacientes con comorbilidad y / o comedificación.</p> <p>Periodo de búsqueda:</p> <p>Medline (1948 a octubre de 2011), Embase (Embase classic 1947 a 1979 y Embase 1980 a octubre de 2011). Maastricht, The Netherlands</p> <p>Diseño:</p> <p>Revisión Sistemática:</p>	<p>Población:</p> <p>Adultos de al menos 18 años de edad con gota y al menos una de las siguientes comorbilidades: enfermedad renal, neoplasia hematológica, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, hipertensión, dispepsia, patología relacionada con úlceras, síndrome metabólico y diabetes mellitus o comedificación, pacientes en quienes una interacción de medicamentos pueda estar presente.</p>	<p>Intervención:</p> <p>Uso de medicamentos específicos para la gota (colchicina, inhibidor de IL-1, alopurinol, benzbromarona, probenecid, febuxostat, rasburicasa, pegloticasa, y sulfipirazona).</p>	<p>Comparación:</p> <p>El comparador se definió como un paciente con gota sin comorbilidad o comedificación</p>	<p>Nº de estudios y pacientes:</p> <p>La estrategia de búsqueda identificó 5644. Finalmente se incluyeron 8 artículos en el análisis final (5 ECA, 1 ECC, 1 observacional retrospectivo y 1 prospectivo observacional). Todos ellos en pacientes con enfermedad renal. No se incluyen estudios en pacientes con otras comorbilidades o comedificación. 6 estudios de menor tamaño incluyeron 395 pacientes; en los estudios más grandes de Becker, et al (n = 2269) y Schumacher, et al (n = 1072) los subgrupos de pacientes con insuficiencia renal fueron 1483 y 40, respectivamente.</p> <p>Magnitud del efecto:</p> <p>Febuxostat versus alopurinol versus placebo en una población con insuficiencia renal, Schumacher et al Informaron un mayor porcentaje de pacientes que alcanzaron el nivel AUs <6 mg / dl con febuxostat 80 mg que con alopurinol 100 mg en una población con insuficiencia renal [niveles de creatinina sérica 1.5–2.0 mg / dl, 44% vs 0%]. Con alopurinol 100 mg o placebo, ningún paciente con una función renal deteriorada alcanzó el objetivo de AUs <6.0 mg / dl en comparación con el 23% de los pacientes con función renal normal. Para todas las dosis de febuxostat el efecto en la reducción del AUs fue solo ligeramente menor en pacientes con deterioro de función renal. En el ensayo de Becker, et al. Estudian pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina estimada de 60–90 ml / min o 30–60 ml / min, respectivamente), febuxostat 80 mg fue más efectivo para alcanzar AUs <6.0 mg / dl que febuxostat 40 mg (72% frente a 52% en insuficiencia leve y 71% vs 43% en insuficiencia moderada) y febuxostat 40 mg fue más efectivo que el alopurinol 100–300 mg por día (52% vs 46% y 43% vs 31%)</p>	<p>Conclusiones:</p> <p>Las conclusiones de los autores son que con seguimiento adecuado para eventos adversos la dosis de alopurinol puede ajustarse con seguridad más allá de dosis actualmente recomendadas para insuficiencia renal, hasta que se haya alcanzado el nivel objetivo de ácido úrico. Febuxostat, rasburicasa, benzbromarona y la combinación de alopurinol y benzbromarona todos parecen ser efectivos en pacientes con gota con alteración de la función renal. El alopurinol y la benzbromarona pueden incluso contribuir a mejorar la función renal al mismo tiempo.</p>	<p>Comentarios:</p> <p>Los estudios incluidos son muy heterogéneos</p> <p>No se hace metaanálisis</p>	2+

	<p>Ensayos clínicos aleatorizados (ECA), ensayos controlados cuasi-aleatorios (ECC), estudios de cohorte, series de casos con más de 20 pacientes.</p>			<p>Curiosamente, en un pequeño análisis de subgrupos de pacientes >65 años que tuvieron varias comorbilidades y insuficiencia renal leve y moderada, alopurinol y febuxostat eran menos eficaces en la reducción del AUs que en el grupo de pacientes de todas las edades y insuficiencia renal leve a moderada. En ambos ensayos no hubo diferencias en los eventos adversos entre el grupo de pacientes con función renal normal y aquellos con insuficiencia renal. Tampoco hubo diferencias entre los grupos de pacientes que reciben febuxostat en diferentes dosis y alopurinol en diferentes dosis.</p> <p>Alopurinol vs benzbromarona Perez-Ruiz, et al concluyeron que en una población con insuficiencia renal moderada (TFG media de 54 ml / min), la benzbromarona titulada a efectividad fue más efectiva que alopurinol ajustado a aclaramiento (reducido) (93% frente a 63% de los pacientes alcanzaron AUs <6.0 mg / dl)</p> <p>Alopurinol y benzbromarona en una población con alteración de la función renal. El alopurinol en combinación con benzbromarona fue efectivo en disminuir los niveles de AU (media de aclaramiento 47ml/min) AUs bajo de 7,8 a 5,7mg/dl. La combinación de ambos no tuvo un efecto significativo en casos de Insuficiencia renal si el estimado del aclaramiento fue < 30mg/ml AUs 9,8 a 8,2.</p> <p>Efecto del alopurinol y benzbromarona en función renal. 2 ensayos clínicos investigaron los cambios en el aclaramiento de creatinina en pacientes con ERC un ensayo encontró mejoría en la función renal en pacientes con insuficiencia renal leve después de dos años con alopurinol 200mg/día (Aclaramiento de crea 73ml/min mejoró hasta 80ml/min) y benzbromarona de 50mg/día mejoró de 78ml/min a 88ml/min. En pacientes con ERC moderada también hubo mejoría de la función renal con alopurinol 200mg/día de 49 a 77ml/min así como con Benzbromarona de 53ml/min a 88ml/min. Este efecto fue más pronunciado en pacientes con ERC más severa mientras que no fue significativo en pacientes con función renal normal.</p> <p>Otro ensayo clínico encontró leve mejoría no estadísticamente significativa de la función renal tras tratamiento después de 2 años con alopurinol 100mg/día a 300mg/día aclaramiento de crea de 53 a 55ml/min ni con benzbromarona de 100 a 200mg/día de 54ml/min a</p>			
--	--	--	--	---	--	--	--

				<p>64ml/min. Numéricamente el efecto de benzbromarona en el aclaramiento fue ligeramente mayor que el efecto del alopurinol.</p> <p>Dosis de alopurinol en IR, 2 estudios una cohorte prospectiva y una cohorte retrospectiva han aplicado dosis de alopurinol por encima de las recomendadas de Hande en 1984 para una población con insuficiencia renal. Estos estudios muestran que la presencia de una monitorización estrecha de función renal, función hepática y hemograma hacen que puedan usarse dosis más altas de alopurinol. Ambos estudios no obstante tuvieron diseño observacional y por lo tanto solo sirve para generación de hipótesis.</p>			
--	--	--	--	---	--	--	--

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD EVIDENCIA
Thurston et al 2013	<p>Diseño: Revision sistemática</p> <p>Objetivos: Revisar evidencia sobre la eficacia y seguridad del alopurinol en pacientes con enfermedad renal crónica</p> <p>Localización y periodo de realización: Revision de la literatura desde 1950- julio 2013</p>	<p>Población: En los estudios la población incluida mayoritariamente eran pacientes varones de mediana edad, con y sin ERC, con la excepción de un estudio que incluía casos pediátricos. La definición de ERC era diferente entre los estudios así como el número de pacientes con ERC y el grado de severidad.</p> <p>Intervención: Tratamiento con alopurinol en pacientes con enfermedad renal crónica</p> <p>Comparación: vac&iacute;ute;o</p> <p>Resultados analizados: vac&iacute;ute;o</p>	<p>Tipo de estudios incluidos: Incluyen ensayos clínicos prospectivos, así como estudios observacionales prospectivos y retrospectivos. Se realizó una búsqueda bibliográfica a través de MEDLINE. (1950-julio de 2013), PubMed (1965-julio de 2013) e International Pharmaceutical Abstracts (1970-julio de 2013) utilizando la búsqueda términos alopurinol y riñón o renal. Además, se revisaron las citas de referencia de las publicaciones identificadas.</p> <p>Método evaluación calidad: No se describe la evaluación de la calidad de los artículos</p>	<p>Nº estudios incluidos: Incluye 7 artículos. 3 artículos que evalúan la seguridad del alopurinol y 4 que evalúan la seguridad y eficacia del alopurinol en enfermedad renal crónica</p> <p>Resultados: En 1984 Hande et al, determinaron una relación directa entre la toxicidad severa de alopurinol y disminución del aclaramiento de creatinina (CrCl). Se trata de un estudio retrospectivo que incluye 18 casos con reacciones severas a alopurinol la mayoría con SHA y tomando dosis no ajustadas. El objetivo primario fue el efecto de la función renal en la excreción de oxipurinol. Intervención fue alopurinol 300-600mg/día. Un significativo número de pacientes tenían hiperuricemia sin un diagnóstico de gota y muchos tenían prescrito diuréticos tiazidas, que interfieren con la excreción de oxipurinol. La correlación entre la toxicidad severa por alopurinol y la función renal se basó en los datos farmacocinéticos de 18 pacientes. Determinaron una relación lineal directa entre CrCl y el aclaramiento de oxipurinol. Usando esa relación los autores propusieron ajustar la dosis de alopurinol en base al aclaramiento de creatinina. Sin embargo, las recomendaciones de dosificación se basaron en lograr un oxipurinol sérico específico en lugar de evitar un cierto nivel de toxicidad.</p> <p>Vázquez–Mellado no encontraron diferencias en los eventos adversos relacionados con alopurinol en los pacientes que recibían dosis mayores que las recomendadas según el aclaramiento de creatinina, basadas en la propuesta de Hande et al. 2 de 68 pacientes en el grupo que recibía dosis no ajustadas al aclaramiento de creatinina y 3 de 52 en el grupo de dosis ajustadas de alopurinol desarrollaron reacciones adversas a alopurinol y en un único caso fue un SHA en el grupo de dosis ajustada. Pacientes en el grupo dosis ajustada fueron significativamente más jóvenes y tuvieron una duración reducida de la enfermedad. Otros medicamentos concomitantes, como los diuréticos, se desconocen porque solo la incidencia de “otros tratamientos” fue reportada. Edad</p>	<p>Los estudios que evaluaron el uso de alopurinol en pacientes con enfermedad renal crónica han informado hallazgos inconsistentes relativos a seguridad y eficacia. Los proveedores deben ser conscientes del riesgo potencial de síndrome de hipersensibilidad a alopurinol así como la necesidad de reducir la dosis de inicio y la titulación gradual de alopurinol para alcanzar de manera segura un nivel objetivo de urato sérico en esta población</p>	2-

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD EVIDENCIA
				<p>media y duración de la enfermedad fue significativamente más bajo en el grupo dosis no ajustada; $P=0.002$ y $P=0.05$ respectivamente.</p> <p>Ryu et al 2012 estudio retrospectivo de caso control total de 472 pacientes, 94 con reacciones al alopurinol y 378 controles sin reacciones. Incluyen 71 pacientes pediátricos y casos con hiperuricemia asintomática. A pesar de que aquellos que desarrollaron reacciones inducidas por alopurinol, tuvieron una incidencia significativamente mayor de ERC al inicio del estudio, no hubo diferencias en los niveles medios de CrCl entre casos y controles. A pesar de la evidencia previa de asociaciones, no pudieron confirmar uso diurético o altas dosis de alopurinol como factores de riesgo. En este análisis, el número de pacientes incluidos puede no haber sido suficiente para exponer todos los posibles factores de riesgo asociados con las reacciones inducidas por alopurinol.</p> <p>SEGURIDAD Y EFICACIA</p> <p>Fuldeore et al 2011 estudio retrospectivo que incluye a 3929 pacientes, 1536 con ERC (67% estadio 2, 23% estadio 3, 10% estadio 4) y 2393 pacientes sin ERC. Definen ERC como $TFGe < 90\text{ml/min}$. Resultados mostraban 25.6% sin ERC y 22.2% con</p> <p>ERC lograban niveles de AUs $< 6\text{ mg/dL}$, $P = .0409$; titulación de dosis sin ERC (14.6%) y con ERC (15.6%), $P = .45$. Mostraron una falta de eficacia alopurinol en pacientes con y sin enfermedad renal crónica que toman un promedio diario de dosis de 200 a 300 mg / d. Significativamente menos pacientes en el grupo de ERC en comparación con el grupo sin ERC lograron un AUs $< 6\text{ mg/dL}$. Sin embargo, fue infrecuente en cualquiera de los grupos la titulación de dosis, lo que sugiere que los prescriptores pueden ser reacios a prescribir dosis más altas de alopurinol. Los siguientes estudios apoyan el uso de dosis mayores de las basadas en función de la función renal.</p> <p>Dalbeth et al 2006, estudio observacional descriptivo de 250 pacientes, estudia la relación entre la dosis recomendada según función renal basada en Hande y el descenso de AUs $< 6\text{mg/dL}$. El 70.9% tomaban la dosis recomendada y 19,4% tomaban dosis más altas. La proporción de</p>		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD EVIDENCIA
				<p>los que logran AUs < 6mg/dl. fue menor en pacientes que toman dosis recomendadas (19%) versus aquellos tomando más alto que dosis recomendadas (38,1%); P <0. 01. Los resultados que encontraron es que significativamente menos pacientes que toman dosis de alopurinol a base de CrCl logró una SUA <6 mg/dL.</p> <p>Stamp et al 2011 estudio prospectivo abierto, con inclusión de 83 pacientes, 45 con dosis ascendente y 38 sin escalada de dosis. Para determinar la eficacia y seguridad del alopurinol por encima de la dosis propuesta según CrCL en pacientes con gota. Evidenció que al ajustar la dosis de alopurinol por encima de las recomendaciones basadas en CrCl de 50 a 100 mg/mes a un AUs <6 mg / dL, 88.8% de los pacientes pudieron alcanzar el objetivo de niveles de AUs sin complicaciones mayores, pero la dosis final de alopurinol dosis incluso después de la titulación promediado fue <300 mg / día. Es importante tener en cuenta que los pacientes inscritos en la escalada de dosis estudio había estado tolerando dosis basadas en CrCl de alopurinol durante al menos un mes antes de la titulación, porque se conoce que el riesgo de aparición de AHS es más común en las semanas después de la iniciación.</p> <p>Paisansinsup et al 2013, estudio retrospectivo con total de 1268 pacientes, 481 grupo 1 (con dosis propuesta por Hande) 515 en grupo 2 (> 1- 1,5 por encima del límite) 272 en grupo 3 (> 1,5 del límite propuesto por Hande) objetivo estimar la asociación entre las reacciones adversas al tratamiento y las dosis de mantenimiento con alopurinol mayores a las sugeridas por Hande. Publicaron hallazgos en los que no se evidenciaba asociación significativa entre altas dosis de mantenimiento de alopurinol y eventos adversos, apoyando la titulación gradual de alopurinol por encima de la dosis sugerida anteriormente. Sin embargo, este estudio solo incluyó 2 casos de SHA y se relaciona principalmente con el riesgo de eventos adversos menores y no SHA que ocurrieron en pacientes de ascendencia del norte de Europa.</p>		

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
Krishnamurthy et al 2017	<p>Diseño: Cohortes retrospectivo</p> <p>Objetivos: Determinar el efecto del alopurinol en la función renal en varones con hiperuricemia</p> <p>Localización y periodo de realización: EEUU octubre 2000 hasta noviembre 2006</p>	<p>Población: Grupo de pacientes incluidos en Veterans Administration New York Harbor Healthcare System. Se define hiperuricemia como niveles de AUs > 7mg/dl que inician alopurinol por cualquier motivo con evidencia de cumplimiento terapéutico (revisado por datos de medicación y bajada significativa de niveles de AUs) La mayoría iniciaron el tratamiento por gota, solo 4 por indicación nefrolitiasis urica y 1 por hiperuricemia asintomática. Se excluyen pacientes en hemodialisis, que hubieran recibido antes tratamiento hipouricemiente y fallo renal agudo.</p> <p>Exposición: Tratamiento con alopurinol según indicación del médico</p> <p>Efectos clínicos: Valoración de EGFR, creatinina y niveles de AUs comparados entre grupo tratamiento y el control antes y después del tratamiento.</p>	<p>Número de sujetos / grupo: Grupo de expuestos a tratamiento con alopurinol: 50 grupo de no expuestos a alopurinol: 50</p> <p>Características cohorte expuesta: no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a características demográficas. Hipertensión fue más prevalente en el grupo de pacientes con tratamiento p: 0,05 media de dosis de alopurinol fue 221mg/dl en el grupo DE (96) Media de AU de 9,2 (DE, 1.3) mg / dL en el grupo de tratamiento comparado con media AU 8,7 (DE, 1.6) mg / dL al inicio en el grupo control</p> <p>Características cohorte no expuesta vac&iacute;o</p> <p>Factor de exposición: vac&iacute;o</p> <p>Tipo de Comparación: vac&iacute;o</p> <p>Periodo de seguimiento:</p>	<p>EL tratamiento con alopurinol con una media de 221 (DE, 95,9) mg/d resultó en media de AU de 6.4 (DE, 1.4) mg / dL, comparada con media en grupo no expuesto de AU 8.9 (DE, 1.7) mg / dL. La diferencia en AU final (AUf) entre los grupos fue de 2.5 mg / dL ([IC] del 95%, 2.0–3.1 mg / dL; P <0,0001), después de ajustar por AU inicial (AUi) y edad. El significado Los niveles medios de creatinina al final del estudio (Crf) fueron 1.36 (DE, 1.01) mg / dL y 1.34 (DE, 0,63) mg / dL en los grupos de tratamiento y control, respectivamente. Los pacientes tratados con alopurinol tuvieron una disminución de 0.10 mg / dL en el nivel de creatinina final Crf (IC del 95%, 0.003–0.20 mg / dL; P = 0.04) que el grupo sin tratamiento, ajustados por creatinina inicial y edad.</p> <p>Los niveles medios finales de EGFR (EGFRf) fueron 83.2 ml / min (DE, 36.8) en el grupo de tratamiento y 74.2 ml / min (DE, 31.0) en el grupo sin tratamiento. Los pacientes tratados con alopurinol lograron en promedio, 11,9 ml / min más GFR (IC del 95%, 4,8–11,9 ml / min; P = 0.01) que el grupo de control, después de ajustar por EGFRi y edad.</p> <p>En EGFRi 90 ml / min, los pacientes tratados con alopurinol tuvieron una media mejora de 21,7 ml / min (IC 95%, 11,8–31,5 ml / min; P <0,0001), mientras que a EGFRi 75 ml / min, la mejora media fue de 14,8 ml / min (IC del 95%, 7,3–22,2 ml / min; P = 0,0002). A EGFRi 45 ml / min, el efecto del tratamiento fue no significativo, con un aumento medio de 1 ml / min (IC del 95%, –9.3 a 11,3 ml / min; P = 0,84).</p> <p>Al separar los grupos por estadio de función renal al inicio.</p> <p><u>Estadio 2 ERC grupo alopurinol: 27</u> TFGe: 97.7 DE: 24.7 SE: 4.8 IC: 59.7- 172.3 Crf 1.0 DE: 0.2 SE: 0,0 IC 0,5-1,4</p>	<p>El tratamiento de hiperuricemia con alopurinol puede mejorar la función renal sobre todo en aquellos sin deterioro de función renal.</p>	2+

			<p>La duración media del seguimiento fue de 3,4 (DE, 1,6) años.</p> <p>Perdidas: nº / grupo: No se especifican pérdidas.</p> <p>Seguimiento medio: 3,4 años (DE 1,6).</p>	<p>UA diff -2.8 DE 1.5 SE 0.3 IC: -6.4 - (-0.5)</p> <p><u>Estadio 3 ERC grupo alopurinol:</u> TFGe 50.8 DE 23.2 SE 5.6 IC: 11.1- 93.2 Crf 2.0 DE 1.3 SE 0.3 IC 1.0 - 6.4 UA diff -3.2 DE 2.0 SE 0.5 IC (-6.8) - (-0.2)</p> <p><u>Estadio 4 ERC grupo alopurinol:</u> 1 TFGe 16.5 Crf 4.6 UA diff -5.9</p> <p><u>Estadio 2 grupo no alopurinol:</u> 27 TFGe 83.8 DE 26.7 SE 5.2 IC 34.3 - 144.2 Crf 1.1 DE: 0.3 SE 0.1 IC 0.7- 2.0 UA diff 0.2 DE 1.5 SE: 0.3 IC -2.6 - 2.7</p> <p><u>Estadio 3 ERC grupo no alopurinol:</u> 17 TFGe 51.6 DE 15.3 SE 3.5 IC 11.3- 79.7 Crf 1.7 DE 0.8 SE 0.2 IC: 1.0 - 4.9 UA diff 0.3 DE 1.2 SE 0.3 IC (-2.3) - 2.2</p> <p>El coeficiente de correlación de Spearman para TFGe y AUf no fue significativo en el grupo alopurinol ($r = -0.12$; $P = 0.41$), y hubo una correlación débil negativa en el grupo control ($r = -0.29$; $P = 0.048$). La correlación de Spearman para el cambio en EGFR y el cambio en AU no fue significativo en el grupo alopurinol ($r = 0.11$; $P = 0.48$), pero tuvo una correlación negativa moderada en el control grupo ($r = -0.45$; $P = 0.002$). Así, la mejora en el TFGe en el grupo de alopurinol no tuvo una correlación significativa con la caída en AU, y cuanto mayor sea el TFGe, menor será la AU en el grupo de control.</p> <p>Los eventos adversos fueron los siguientes en el grupo de tratamiento: 1 episodio de pruebas de función hepática elevada, diarrea en 1 paciente, náuseas en 1 paciente, y ataques de gota en 2 pacientes.</p>		
--	--	--	--	---	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Stamp et al 2017	<p>Diseño: Estudio de extensión a 24 meses abierto, de ensayo clínico randomizado controlado (12 meses)</p> <p>Objetivos: Determinar el efecto de la función renal basal en la seguridad y la eficacia del aumento de la dosis de alopurinol para alcanzar los niveles de AUs.</p> <p>Objetivo 1º: reducción en AUS en mes 24 o la última visita en aquellos que pierden seguimiento. Objetivos 2º: proporción de pacientes que alcanzan el objetivo de AU de la basal a los 12 meses y de los 12 meses a los 24 meses. Otro. El porcentaje de reducción en AU s de basal a los 12</p>	<p>Número de participantes / grupo: 93 grupo control/DE 93 en el grupo control / DE (n = 14 con CrCL <30 ml / min; n = 31 con CrCL ≥30 a <60 ml / min; n = 48 con CrCL ≥60 ml / min 48) y 90 en el grupo DE / DE (n = 10 con CrCL <30 ml / min; n = 40 con CrCL ≥30 a <60 ml / min; n = 40 con CrCL ≥60 ml / min).</p> <p>Características de los participantes: 183 personas. Con diagnóstico de gota en tratamiento con alopurinol en base a su TFG, al menos un mes y con AU al menos 6mg/dl.</p> <p>AP de intolerancia a alopurinol y los que recibían azatioprina fueron excluidos.</p>	<p>Intervención grupo experimental: En el grupo DE, el alopurinol se incrementó mensualmente hasta que el AU fue <6 mg / dL en tres visitas consecutivas o hubo EA. Si Aus fue <6 mg / dL, el alopurinol no se incrementó, pero si al mes siguiente, el urato fue > 6 mg / dL, el alopurinol se incremento a menos que haya evidencia de mala adherencia. La dosis se incrementó en 50 mg / d para aquellos con CrCL <60 ml / min y 100 mg / d en aquellos con CrCL ≥60 mL / min. En el grupo control los participantes continuaron con la misma dosis de alopurinol los 12 primeros meses del estudio (ECA) EL tratamiento y profilaxis antiinflamatoria, de los brotes de gota quedaron a discreción del investigador.</p> <p>Los participantes fueron vistos cada 3 meses por coordinadores de estudio. En cada evaluación, medicamentos concomitantes, ataques de gota autoinformados y EA fueron recogidos. La sangre se obtuvo mensualmente para AU y creatinina. y 3 meses para el hemograma completo y las pruebas de función hepática. los Cuestionario de evaluación de salud (HAQ), analógico del dolor visual. escala (dolor VAS) y recuento de articulaciones inflamadas (SJC) y articulación sensible</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p):</p> <p>En ambos grupos control / DE y DE / DE, el acidourico basal fue significativamente mayor en aquellos con CrCL <30 ml / min en comparación con aquellos con CrCL ≥30 a <60 ml / min y ≥60 ml / min. La media de AUS fue inferior a 6 mg / dl en todos los grupos de función renal al mes 24. no hubo diferencia significativa en el porcentaje de pacientes con CrCL <30 ml / min que logró AU <6 mg / dl en la visita final en comparación con aquellos con CrCL ≥30 a <60 ml / min y ≥60 ml / min, con porcentajes de 64.3% vs. 76.4% vs. 75.0%, respectivamente (p = 0,65). El cambio medio (error estándar (SE) en AU desde el inicio hasta el mes 24, independientemente de la aleatorización, fue significativamente más alto en aquellos con CrCL <30mls / min; media cambio -2.23 (0.88) mg / dl en aquellos con CrCL <30mls / min, -1.98 (0.23) mg / dl en aquellos con CrCL ≥30 a <60 ml / min y -1.00 (0.79) mg / dl en aquellos con CrCL ≥60 ml / min (p = 0.002).</p> <p>Desconsiderando la aleatorización, el porcentaje medio (SE) cambio en AU desde el inicio hasta la visita final en aquellos con CrCL <30 ml / min fue similar a aquellos con CrCL ≥30 a <60 ml / min y significativamente más alto que aquellos con CrCL ≥60 ml / min (-27.7% (5.0%) vs. -24.1% (2.7%) vs. -13.0% (2.5%) (p = 0.003)</p>	<p>Conclusiones: Alopurinol es efectivo en la disminución de ácido urico incluso en aquellos con enfermedad renal crónica severa. La dosis requerida para alcanzar niveles objetivo de ácido urico es mayor en aquellos pacientes con mejor función renal</p>	<p>Comentarios:</p>	1+

	<p>meses y de los 12 meses a los 24 meses. Otro. Dosis de alopurinol requerida para alcanzar AU < 6mg/dl.</p> <p>Objetivos de seguridad: eventos adversos serios y eventos adversos emergentes del tratamiento relacionados con función hepática y renal.</p> <p>Periodo de realización: Pacientes incluidos en el ECA anterior entre marzo 2012 y marzo 2014.</p>		<p>conteo (TJC) se completaron 3 mensuales.</p> <p>Intervención grupo control: Grupo control. Continuar con alopurinol 12 meses en dosis previa y después entrar en la fase de escalada de dosis (control/DE)</p> <p>Periodo de seguimiento: vac&iacute;ute;o</p> <p>Pérdidas post aleatorización: vac&iacute;ute;o</p>	<p>Independientemente de la aleatorización, la media de dosis de alopurinol (DE) al inicio del estudio fue más baja en aquellos con menor CrCL; 146 (18) mg / día, 243 (10) mg / día y 323 (9) mg / día (p <0.001) en aquellos con CrCL <30mls / min, ≥30 a <60 ml / min y ≥60 ml / min, respectivamente. Independientemente de la aleatorización, la media (SE) la dosis de alopurinol en el mes 24 fue significativamente más bajo en aquellos con CrCL <30 ml / min en comparación para aquellos con CrCL ≥30 a <60 ml / min o CrCL ≥60 ml / min (250 (43) mg / día, 365 (22) mg / día y 460 (19) mg / día, respectivamente (p <0,001). Grupo control/DE (dosis media de alopurinol mg/día para alcanzar el objetivo de AU en el mes 24) CrCL <30mg/ml/min 262.5 (150–500) CrCL ≥30 a <60 ml / min 389.3 (250–650) CrCL ≥60 ml / min 439.3 (300–800) Grupo De/De (dosis media de alopurinol mg/día para alcanzar el objetivo de AU en el mes 24) CrCL <30mg/ml/min 350 (250-600) CrCL ≥30 a <60 ml / min 396.3 (200–700) CrCL ≥60 ml / min 491.3 (300–900) p= 0.002</p> <p><u>Numero de participantes que requieren ≥ 300mg/día para alcanzar el objetivo de AU en el mes 24.</u></p> <p><i>Grupo control/DE</i> CrCL <30mg/ml/min 1/4 (25%) CrCL ≥30 a <60 ml / min 9/14 (64.3%) CrCL ≥60 ml / min 20/28 (71.4%)</p> <p><i>grupo DE/DE</i> CrCL <30mg/ml/min 1/5 (20%) CrCL ≥30 a <60 ml / min 16/27</p>		
--	--	--	--	--	--	--

				<p>(59.3%) CrCL ≥ 60 ml / min 19/23 (82.6%) p: 0,013</p> <p><u>cambio en el valor medio de HAQ (basal al mes 12)</u></p> <p><i>Grupo C/DE</i> CrCL < 30 ml/min -0.10 (0.19) CrCL ≥ 30 a < 60 ml / min 0.10 (0.15) CrCL ≥ 60 ml / min -0.14 (0.09)</p> <p><i>Grupo DE/DE</i> CrCL < 30 ml/min 0.47 (0.28) CrCL ≥ 30 a < 60 ml / min 0.06 (0.12) CrCL ≥ 60 ml / min -0.13 (0.11) P: 0,25</p> <p>cambio de haq de 12 meses a 24 meses</p> <p><i>Grupo C/DE</i> CrCL < 30 ml/min 0.10 (0.04) CrCL ≥ 30 a < 60 ml / min -0.09 (0.18) CrCL ≥ 60 ml / min -0.22 (0.08)</p> <p><i>Grupo DE/DE</i> CrCL < 30 ml/min -0.72 (0.35) CrCL ≥ 30 a < 60 ml / min -0.05 (0.13) CrCL ≥ 60 ml / min -0.05 (0.11) P: 0.04</p> <p><u>CAMBIO MEDIO EN RECUENTO DE DOLOROSAS</u></p> <p><i>Grupo C/DE basal a los 12 meses</i> CrCL < 30 ml/min 2.13 (3.56) CrCL ≥ 30 a < 60 ml / min 0.04 (1.33) CrCL ≥ 60 ml / min -2.83 (1.07)</p> <p><i>Grupo DE /DE</i> CrCL < 30 ml/min -0.57 (0.62) CrCL ≥ 30 a < 60 ml / min -1.57 (0.90) CrCL ≥ 60 ml / min 1.18 (1.42) P: 0,04</p>		
--	--	--	--	--	--	--

				<p><u>Cambio medio en el recuento de dolorosas de 12 a 24 meses</u></p> <p><i>Grupo C/DE</i> CrCL <30mg/ml/min -5.0 (3.0) CrCL ≥30 a <60 ml / min -2.57 (1.83) CrCL ≥60 ml / min 0.65 (0.55)</p> <p><i>Grupo DE/DE</i> CrCL <30mg/ml/min -0.20 (0.20) CrCL ≥30 a <60 ml / min 1.18 (1.32) CrCL ≥60 ml / min -1.96 (1.37) p: 0.02</p> <p>Independientemente del grupo, la dosis media (rango) de alopurinol requerida para alcanzar AUs objetivo fue mayor en aquellos con mejor función renal (311.1 mg / día (150–600) vs. 393.9 mg / día (200–700) versus 462.8 mg / día (300–900).</p> <p>Efectos adversos: Hubo 17 muertes durante el período de estudio en la fase de ECA</p> <p>Entre los meses 12 y 24, siete de control/DE Los participantes de DE desarrollaron erupción; uno probablemente estaba relacionado con alopurinol, que fue discontinuado, y dos fueron posiblemente relacionado. En los meses 12-24, desarrollaron siete participantes de control / DE prurito, uno considerado posiblemente relacionado con alopurinol. En meses 12-24, cuatro participantes DE / DE desarrollaron erupción, ninguno se consideró relacionado con alopurinol y cuatro participantes DE / DE derollaron prurito posiblemente relacionado con alopurinol.</p> <p>En este artículo efectos adversos: cardiacos Grupo C/DE mes 0 a 12 CrCL <30ml/min 6(3)</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--

				<p>CrCL ≥ 30 a < 60 ml / min 7 (4) CrCL ≥ 60 ml / min 1 (1) Grupo DE/DE CrCL < 30 ml/min 1(1) CrCL ≥ 30 a < 60 ml / min 9 (7) CrCL ≥ 60 ml / min 4 (3) cardiacos mes 13-24 Grupo C/DE CrCL < 30 ml/min 3 (2) CrCL ≥ 30 a < 60 ml / min 8 (5) CrCL ≥ 60 ml / min 0 Grupo DE/DE CrCL < 30 ml/min 0 CrCL ≥ 30 a < 60 ml / min 6(5) CrCL ≥ 60 ml / min 2 (2)</p> <p>Gastrointestinales mes 0 a 12 Grupo C/DE CrCL < 30 ml/min 1 (1) CrCL ≥ 30 a < 60 ml / min 3 (3) CrCL ≥ 60 ml / min 2 (2) Grupo DE/DE CrCL < 30 ml/min 0 CrCL ≥ 30 a < 60 ml / min 3(3) CrCL ≥ 60 ml / min 0</p> <p>Gastrointestinales mes 13 a 24 Grupo C/DE CrCL < 30 ml/min 0 CrCL ≥ 30 a < 60 ml / min 5(4) CrCL ≥ 60 ml / min 1 (1) Grupo DE/DE CrCL < 30 ml/min 0 CrCL ≥ 30 a < 60 ml / min 3 (3) CrCL ≥ 60 ml / min 0</p> <p>Infecciones mes 0 a 12 Grupo C/DE CrCL < 30 ml/min 1 (1) CrCL ≥ 30 a < 60 ml / min 0 CrCL ≥ 60 ml / min 1 (1)</p> <p>Grupo DE/DE</p>		
--	--	--	--	---	--	--

				<p>CrCL <30ml/min 0 CrCL ≥30 a <60 ml / min 1(1) CrCL ≥60 ml / min 0</p> <p>infecciones de 13 a 24 Grupo C/DE CrCL <30ml/min 1 (1) CrCL ≥30 a <60 ml / min 3 (2) CrCL ≥60 ml / min 1 (1) Grupo DE/DE CrCL <30ml/min 0 CrCL ≥30 a <60 ml / min 1(1) CrCL ≥60 ml / min 0</p> <p>Lesione cutaneas mes 0 a 12 solo un evento en grupo control en 1 paciente con CrCL <30ml/min y en el grupo De/De 2 eventos en un paciente con CrCL ≥60 ml / min . Del mes 13 al 24 ninguno. Respecto a los eventos adversos relacionados con la funcion renal. Del mes 0 al mes 12. En el grupo C/DE, se evidenciaron 3 eventos en 3 pacientes el grupo CrCL <30ml/min, dos eventos en el grupo CrCL ≥30 a <60 ml / min. En el grupo De/De se objetivaron 2 eventos, 1 en un paciente en el grupo en estadio 3 y otro en un paciente en estadio 2 de ERC. Respecto al mes 13 al 24 se vieron en el grupo DE/De 2 eventos en 2 paciente en el grupo en estadio 3 y otro en un paciente en estadio 2 de ERC.</p> <p>Hubo 17 muertes durante el período de estudio. Durante el estudio en la fase ensayo clinico, hubo cinco muertes en el grupo control, de los cuales cuatro ocurrieron en aquellos con CrCL <30mls / min. En comparación ninguna de las cinco muertes en el los grupos de aumento de dosis tuvieron un CrCL <30 ml / min</p>		
--	--	--	--	---	--	--

				<p>Durante la fase de extensión abierta del estudio hubo cuatro muertes en el grupo control / DE, de las cuales una ocurrió en aquellos con CrCL <30mls / min. En comparación, hubo tres muertes en el grupo DE / DE, de las cuales una ocurrió en aquellos con CrCL <30mls / min. Adestacar las altas tasas de comorbilidad y en particular las enfermedades cardiovasculares al inicio del estudio en pacientes con CrCL <30 ml /min El tipo y número de SAE fue el esperado y fue similar entre los grupos</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Jackson et al 2012	<p>Diseño: Análisis post-hoc. Ensayo CONFIRMS, EC fase 3, doble ciego, randomizado, controlado</p> <p>Objetivos: Analizar la eficacia y seguridad del tratamiento hipouricemiante (febuxostat y alopurinol) en pacientes ancianos (mayores 65 años) con gota.</p>	<p>Número de participantes / grupo: Total: 374 Alopurinol: 131 Febuxostat 40mg: 115 Febuxostat 80mg: 128</p> <p>Características de los participantes: Total de 374 pacientes. Características basales fueron similares en todos los grupos de tratamiento. Los pacientes fueron predominantemente hombres (85.8%), caucásicos (84.8%), y obesos (51,3%; índice de masa corporal >30 kg / m2), con una edad media de 71 años. La duración media de la gota fue de 14,6. años y la media de AUs fue de 9,4 mg / dL. Los tofos y los cálculos renales estaban presentes en el 19,3% y el 19,8% de los sujetos,</p>	<p>Intervención grupo experimental: Los pacientes fueron aleatorizados 1: 1 para recibir una dosis diaria de febuxostat 40 mg, febuxostat 80 mg Durante el período de tratamiento de 6 meses, los sujetos recibieron profilaxis para los ataques de gota, con colchicina 0,6 mg al día o naproxeno 250 mg dos veces al día. Los pacientes con TFG < 50ml/min <50 ml / min no recibieron naproxeno. Todos los sujetos que recibieron profilaxis con naproxeno también recibieron lansoprazol 15 mg al día. Los pacientes que recibían con anterioridad tratamiento hipouricemiante 30 días antes del estudio se realizó periodo de lavado pautándose profilaxis. Visitas bimestrales con control analítico recogida de los episodios de brote de gota, examen físico,</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): En sujetos con insuficiencia renal (leve o moderada), la eficacia en la reducción de ácido urico <6.0 mg / dL a visita final en ambos grupos de tratamiento febuxostat 40 mg (69/112; 61.6%) y febuxostat 80 mg (104/126; 82.5%) fueron significativamente mejores que la de alopurinol 200/300 mg (61/130; 46.9%; p = 0,028 vs febuxostat 40 mg; p <0.001 vs febuxostat 80mg). Febuxostat 80 mg fue significativamente más eficaz que febuxostat 40 mg y alopurinol en sujetos con insuficiencia renal moderada. (p ≤ 0,001) y superior al alopurinol en sujetos con insuficiencia renal leve (p = 0,004).</p>	<p>Conclusiones: Estos datos sugieren que cualquiera de las dosis de febuxostat es superior a las dosis fijas comúnmente prescritas de alopurinol (200/300 mg) en sujetos >65 años de edad con altas tasas de disfunción renal. Además, en población > 65 años cualquiera de los fármacos fue bien tolerado</p>	<p>Comentarios Se trata de un análisis de un subgrupos</p>	1+

<p>Desenlace 1º: proporción de pacientes que consiguen SAU < 6mg/dl al final del estudio. Desenlace 2º: proporción de pacientes con enfermedad renal crónica moderada (TFG 30-60ml/min) o leve (TFG 60-90ml/min) que consiguen SAU < 6mg/dl y el porcentaje de cambio de SAU desde el inicio hasta la visita final en cada grupo de tratamiento.</p> <p>Periodo de realización: 6 meses</p>	<p>respectivamente. La insuficiencia renal leve o moderada fue determinado en 139 (37.2%) y 229 (61.2%) sujetos, respectivamente. La mayoría de los pacientes tuvieron comorbilidades cardiovasculares (87.2%) incluyendo, pero no limitado a, hipertensión (82.4%), Enfermedad arterial coronaria (24,3%), arritmias (21,1%), e infarto de miocardio (10,7%). Adicionalmente, el 59,6% de los sujetos ancianos tenían antecedentes de hiperlipidemia y el 24,6% eran diabéticos. El uso concomitante de medicamentos fue alto en esta población y comparables entre los grupos de tratamiento. Estaban tomando al menos 1 diurético. Usaron colchicina como profilaxis primaria 83,7%, mientras que el 10,4% recibió naproxeno.</p>	<p>historial CV, uso concomitante de medicamentos.</p> <p>Intervención grupo control: Los pacientes aleatorizados al grupo de alopurinol recibieron 300 mg al día si la función renal fue normal (TFG >90 mL / min) o deterioro leve (TFG > 60 a 90mg/dl) en caso de deterioro de función renal moderado TFG >30 y < 60ml/min recibieron alopurinol 200mg. La pauta de profilaxis y lavado fue similar a la del grupo experimental</p> <p>Periodo de seguimiento: 6 meses de tratamiento</p> <p>Pérdidas post aleatorización: De los 374 sujetos, 83 (22,2%) suspendieron prematuramente. 28 (7.5%) durante los primeros 30 días. Las tasas fueron similares en todos los grupos de tratamiento. La razón principal para la interrupción prematura fue EA (n = 53; 14.2%) Grupo de febuxostat 40mg: 25/115 febuxostat 80mg: 26/128 alopurinol 200/300mg: 32/131</p>	<p>En ambas categorías de enfermedad renal el porcentaje de sujetos que alcanzan en la visita final AUs <6.0 mg / dL fue numéricamente mayor en el grupo de febuxostat 40 mg que en el grupo alopurinol, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.</p> <p>Las tasas de gota fueron significativamente más altas en los grupos de 40 mg y 80 mg de febuxostat en comparación con el grupo alopurinol (p ≤ 0.05) durante los primeros 2 meses del estudio, y en el grupo febuxostat 40 mg en comparación con el grupo alopurinol (p ≤ 0.05) durante los últimos 2 meses.</p> <p>Efectos adversos: No se describen los eventos adversos en el subgrupo de pacientes con enfermedad renal.</p>			
--	--	--	---	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Saag et al 2016	<p>Diseño: Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado doble ciego controlado con placebo</p> <p>Objetivos: El objetivo principal fue evaluar el impacto de febuxostat, en comparación con placebo, sobre la función renal en pacientes hiperuricémicos con gota con insuficiencia renal de moderada a grave (TFG estimado 15- 50 ml / minuto / 1.73 m2) medido por cambios en los niveles de creatinina serica (cr) Objetivo secundario analizar la eficacia y seguridad de reducción de acido urico serico en pacientes en tratamiento con febuxostat.</p> <p>Periodo de realización: 12 meses</p>	<p>Número de participantes / grupo: N total: 96 pacientes Grupo placebo 32 Grupo febuxostat 30mg dos veces al día: 92 Grupo febuxostat 40/80mg al día: 92</p> <p>Características de los participantes: Varones (80.2%) blancos (72.9%), IMC > 30 kg / m2: 64.6% la edad media fue de 65,7 años (rango 40-89 años). Al inicio del estudio, el nivel medio de AU en suero era 10.5 mg / dl. Hubo un desequilibrio en la distribución de pacientes con insuficiencia renal grave, con 9 (28.1%), 10 (31.3%), y 17 (53.1%) en los grupos que recibieron 30 mg de febuxostat dos veces al día, 40/80 mg de febuxostat una vez diario, y placebo, respectivamente. Uso concomitante de medicamentos (incluyendo i ECA y arall, [77.1%], agentes modificadores de lípidos [66.7%], diuréticos [64.6%], betabloqueantes [62.5%], analgésicos [52.1%] y bloqueadores de canales de calcio. [52,1%]).</p>	<p>Intervención grupo experimental: En el momento del screening (día - 21) se suspendieron los tratamientos hipouricemiantes. Los pacientes que cumplían criterios de inclusión se asignaron al azar en una proporción de 1: 1: 1 para recibir 30 mg febuxostat dos veces al día, febuxostat 40/80 mg día, durante 12 meses. La aleatorización se estratificó mediante el uso ARA II (anti receptor angiotensina II) o I ECA (inhibidores de enzima convertora de angiotensina) Dosificación para pacientes asignados para recibir febuxostat 40mg/día en la visita de un mes se ajustó a 80 mg una vez al día si su nivel de acido urico en suero era > 6.0 mg/dl, no se hicieron más titulaciones. Todos los pacientes recibieron 0,6 mg de colchicina cada dos días para la profilaxis de los brotes de gota desde el inicio en la visita de selección hasta el mes 6. Si la colchicina no se toleró, se prescribió prednisona a <10 mg / día para profilaxis del brote. El uso a corto plazo de prednisona en dosis más altas se permitió para el tratamiento de brotes de gota. Visitas se realizaron los</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): En cuanto al cambio en creatinina sérica no hubo diferencias significativas entre el grupo placebo y los grupos de tratamiento con febuxostat. Cuando los datos fueron estratificados por la función renal basal, aquellos con moderada Insuficiencia renal que recibió 30 mg de febuxostat dos veces al día, tuvo una pequeña mejoría pero no significativa en TFG estimada (en el mes 12) en comparación con aquellos que recibieron placebo o 40/80 mg de febuxostat. Esta diferencia entre los grupos de tratamiento no fue evidente entre pacientes con insuficiencia renal grave. La proporción de pacientes con nivel sérico de AU < 6,0 mg / dl al mes 12 fue mayor en ambos grupos de febuxostat que en el grupo placebo (68.8% y 45.2% para 30 mg de febuxostat dos veces al día y 40/80 mg de febuxostat una vez al día, respectivamente, versus 0.0% para placebo; ambos P, 0.001) Se observaron resultados similares en mes 6, cuando el 65,6% de los pacientes recibieron 30 mg. febuxostat dos veces al día y el 51,6% de los pacientes que reciben 40/80 mg de febuxostat una vez al día logró un suero ac urico < 6.0 mg / dl, comparado con el 0.0% de los pacientes del grupo placebo (ambos P, 0.001).</p> <p>Efectos adversos: Se informaron EA en el 81,3% de los pacientes. Al menos 1 evento adverso emergente del tratamiento ocurrió en el 78,1% de los pacientes que recibieron 30 mg de febuxostat dos veces al día, el 87,5% de los pacientes que recibieron 40/80 mg de febuxostat una vez al día, y el 78,1% de los pacientes que recibieron placebo. Veinte pacientes tuvieron EA graves (5 en el grupo febuxostat 30 mg dos veces al día [15.6%], 8 en el grupo que recibió 40/80 mg de febuxostat una vez al día [25.0%], y 7 en el grupo placebo [21,9%]). Lo mas frecuentes fueron los EA relacionados con el deterioro de la función renal (3,1%, 6,3% y 12,5% de los pacientes del grupo de 30 mg de febuxostat dos veces al día, 40/80 mg de febuxostat una vez al día, y placebo, respectivamente). De los 20 pacientes que experimentaron un EA grave, 10 tenían tratamiento con fármaco de estudio que se suspendió (2 recibieron 30</p>	<p>Conclusiones Este estudio de prueba de concepto demostró que febuxostat a 30 mg dos veces al día o 40 / 80 mg una vez al día fue eficaz para reducir los niveles séricos de AU y bien tolerado en pacientes de gota con insuficiencia renal moderada o severa. Nuestros datos también sugieren una pequeña tendencia numérica hacia la preservación de la función renal en pacientes que reciben 30 mg de febuxostat dos veces al día o 40 / 80 mg de febuxostat una vez al día en comparación con los pacientes que reciben placebo.</p>	<p>Comentarios: El estudio fue un estudio exploratorio, con muestra pequeña, el tamaño no fue determinado por un cálculo previo. Las características basales son diferentes existiendo mayor proporción de pacientes con insuficiencia renal grave. en el grupo placebo lo que podría afectar a la interpretación de los resultados. Se registran muchas pérdidas. Está financiado por laboratorio Takeda</p>	1-

			<p>días 1 y 14 y meses 1, 3, 6 y 9; la última visita fue en mes 12 o terminación anticipada. En cada visita se obtuvieron muestras para mediciones del nivel de ácido úrico en suero, nivel de Cr en suero y TFG estimado, EA, uso de medicamentos concomitantes.</p> <p>Intervención grupo control: Uso de placebo</p> <p>Periodo de seguimiento: 12 meses</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Grupo febuxostat 30mg/2veces/día: 15 (46,9%) grupo febuxostat 40/80: 7 (21,9%) grupo placebo: 17 (53,1%)</p>	<p>mg de febuxostat dos veces al día, 3 recibieron 40/80 mg de febuxostat una vez al día y 5 recibiendo placebo). Entre los pacientes con EA reportados de insuficiencia renal y deterioro 1 recibió 30 mg de febuxostat dos veces al día (y se reportó 1 evento moderado), 4 recibieron 40/80 mg de febuxostat una vez al día (1 evento leve, 2 moderado eventos, y 1 evento grave informado), y 8 recibieron placebo (4 eventos moderados y 4 eventos severos reportados). De los 13 pacientes con insuficiencia renal reportada y eventos de deterioro, 7 tuvieron eventos que fueron considerados serios. Cinco pacientes suspendieron el fármaco de estudio debido a un EA de deterioro de función renal. De estos pacientes, 1 (3.1%) recibió 40 / 80 mg de febuxostat una vez al día y 4 (12,5%) recibieron placebo. Ninguno de estos pacientes reinició el fármaco del estudio. Eventos cardíacos adversos no se observaron en grupo de pacientes que recibieron 30 mg de febuxostat dos veces al día, para 1 paciente (3,1%) que recibió 40/80 mg de febuxostat una vez al día (muerte CV), y en 3 pacientes (9,4%) que recibieron placebo (muerte CV, IM no fatal, y accidente cerebrovascular no fatal). Las 2 muertes CV, 1 en el día 323 de tratamiento con 40/80 mg de febuxostat una vez al día y 1 en el día 111 de tratamiento con placebo y ambos atribuidos a IM agudos. Los IM fueron las únicas muertes ocurridas durante el estudio. En ambos casos, los pacientes tenían una extensa historia de comorbilidades CV. Respecto a los efectos adversos observados relacionados con la insuficiencia renal. Los niveles de Cr en suero de ≥ 1.5 mg / dl (al menos un aumento de 0,3 mg / dl desde el inicio del estudio) ocurrió en el 41% de los pacientes que recibieron 30 mg de febuxostat dos veces al día, el 50% de pacientes que recibieron 40/80 mg de febuxostat una vez al día, y 53% de pacientes que reciben placebo. Un paciente que recibía 30 mg. febuxostat dos veces al día tuvo un aumento del nivel de ALT 3 veces el límite superior de la normalidad (131 unidades / litro) en el día de estudio 281 que permaneció elevado en la última prueba (101 unidades / litro) en el día 295. Informados como EA, 1 paciente que recibió 40/80 mg de febuxostat una vez al día aumentó bilirrubina y en cada grupo de febuxostat había 1 paciente con aumento de los niveles de GGT</p>		
--	--	--	--	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Gunawardhana, et al 2018	<p>Diseño: Ensayo clinico fase II aleatorizado multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, exploratorio.</p> <p>Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de diferentes formulaciones de febuxostat XR (liberación retardada) e IR (liberación inmediata) en pacientes con gota y ERC moderada (TFG > 30 and < 60 ml/min). Desenlace 1º: proporción de pacientes que alcanzaban ac urico menor de 5 al mes 3 desenlace 2º: proporción de pacientes con acido urico menor</p>	<p>Número de participantes / grupo: Cinco grupos de tratamiento: placebo: 38 Febuxostat IR 40mg: 37 Febuxostat IR 80mg: 37 Febuxostat XR 40mg: 39 Febuxostat XR 80mg: 38</p> <p>Características de los participantes: En general las características demográficas fueron similares en todos los grupos de tratamiento al inicio del estudio. La población estudiada genero masculino (70.9%) y blanco (66.7%); media de edad fue de 63.1 años (rango 22-87 años) y la media (desviación estándar) (DE) de índice de masa corporal (IMC) fue 34,3 (7,8) kg / m2. La media general (DE) AUs basal fue 9.71 (1.25) mg / dl; dos tercios de los pacientes (66.7%, 126/189) tenían ac úrico basal > 9.0 mg / dl. El 88% de los pacientes había experimentado un brote de gota dentro de los 6</p>	<p>Intervención grupo experimental: Pacientes recibieron por vía oral autoadministrados una cápsula del estudio. Febuxostat IR 40mg, febuxostat 40mg XR, febuxostat 80mg IR o febuxostat 80mg XR. Medicamento desde el día 1 hasta el final del estudio con duración 3 meses, visitas de seguimiento programadas (meses 1, 2, y / o 3) Todos los pacientes recibieron profilaxis del brote de gota desde el día 1 hasta el final del tratamiento. Incluyendo colchicina 0,6 mg cada dos días, sin embargo, si la colchicina estaba contraindicada o no tolerado, naproxeno u otros AINE o prednisona fueron permitidos a discreción del investigador. A partir del día 21 visita de selección, pacientes recibiendo hipouricemiante lo suspendieron y entraron en un periodo de lavado durante el cual recibieron 0,6 mg de colchicina.</p> <p>Intervención grupo control: Placebo</p> <p>Periodo de seguimiento: 5 mayo 2014 al 23 octubre 2015</p> <p>Pérdidas post aleatorización: 29/189 (15.3%) discontinuación del tratamiento. retiro voluntario (10/29, 34. 5%) y mayor desviación del</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): Ambas formulaciones y dosis de febuxostat fueron asociadas con alcanzar el UA <5.0 mg / dl en el mes 3 (13.5–44.7%; p = 0.03 para IR 40 mg versus placebo y p <0,001 para todas las demás comparaciones). La proporción de los pacientes que alcanzaron AUs <5.0 mg / dl al mes 3 fue significativamente más alto entre los que reciben febuxostat XR 40 mg en comparación con los que recibieron febuxostat IR 40 mg (35.9% vs 13.5%; p = 0.03). En el mes 3 de visita, un proporción similar de pacientes tratados con febuxostat XR 80 mg alcanzó el punto final primario en comparación con IR 80 mg (p = 0,82)</p> <p>El tratamiento con febuxostat objetivó AUs <6.0 mg / dl en el mes 3 versus placebo (32.4–59.5%; p <0.001) incluyendo tanto dosis de 40 y 80 mg de la formulación XR. mayor proporción de pacientes tratados con febuxostat XR 40 mg logró AUs <6.0 mg / dl en el mes 3 en comparación con pacientes tratados con IR 40 mg; proporciones similares de Pacientes que reciben febuxostat XR 80 mg e IR 80 mg alcanzaron ese objetivo. Con la excepción de la dosis de XR 40 mg, febuxostat se asoció con proporciones significativamente mayores. de pacientes con ≥ 1 gota ataque de gota en comparación con placebo. Una proporción numéricamente menor de pacientes tratados con febuxostat XR 40 mg tuvieron brote en comparación con el grupo de dosis de 40 mg IR (23.1% vs 40.5%, respectivamente; p = 0.14), aunque no hay diferencias significativas para</p>	<p>Conclusiones: Seguridad y eficacia de febuxostat en pacientes con gota y insuficiencia renal moderada, y sugieren que Las formulaciones XR e IR de febuxostat son efectivas y bien toleradas en pacientes con gota y Función renal moderadamente deteriorada.</p>	<p>Comentarios: Periodo de seguimiento corto. Financiado</p>	1+

	<p>de 6 al mes 3 y proporción de pacientes con uno o más ataques de gota que precisaron tratamiento durante los 3 meses del estudio. Periodo de realización: 5 mayo de 2014 a 23 octubre 2015</p>	<p>meses anteriores a la fecha de ingreso al estudio, y la mayoría de los pacientes. (72%) había recibido previamente tratamiento hipouricemiante</p>	<p>protocolo (7/29, 24.1%). Febuxostat 40mg IR: 6/37 (16.2%) Febuxostat IR 80mg 6/37 (16,2%) febuxostat. XR 40 mg (5/39, 12.8%) febuxostat XR 80 mg (7/38, 18.4%)</p>	<p>febuxostat XR 80 mg versus IR Formulación de 80 mg (p = 0,82).</p> <p>Efectos adversos: En general, el 36,5% (69/189) de los pacientes informó haber experimentado 1EA. Las incidencias relacionadas con el tratamiento. EA (11/189, 5.8%) y EA graves (6/189, 3.2%) fueron bajas en todos los grupos de tratamiento. La mayoría de los EA (126/133, 94.7%) fueron de intensidad leve o moderada, y no se observaron tendencias aparentes con respecto al nivel de dosis o formulación. El EA más común fue la hipertensión. No hay casos de insuficiencia renal (basada en insuficiencia renal o empeoramiento de insuficiencia renal) en cualquier grupo de febuxostat, sin embargo, un caso de daño renal agudo en un paciente tratado con febuxostat IR 40 mg. Por el contrario, la incidencia de insuficiencia renal en el grupo placebo fue del 5,3% (2/38). Hubo una baja incidencia global de los EA considerados por la Investigador en relación con el tratamiento. Un total de ocho TEAE graves fueron reportados en seis pacientes en los grupos febuxostat; ninguno de estos se consideró relacionados con el fármaco del estudio. Incluyeron una muerte debido a evento cardíaco agudo en un paciente en el febuxostat XR 80 mg; este paciente también experimentó disfunción del nodo sinusal, tenía una historia de tabaquismo, consumo de alcohol, hipertensión, diabetes mellitus, soplo cardíaco, hipercolesterolemia, y edema periférico, y un IMC de 31.3. Los seis EA graves no fatales restantes fueron los siguientes (por grupo de tratamiento): febuxostat IR 40 mg, gastroenteritis y daño renal agudo. Febuxostat XR 40 mg, coledocistitis y febuxostat XR 80 mg, enfermedad arterial coronaria, gangrena o hipertensión En total, cuatro pacientes (2.1%) experimentaron un EA que resultó en la interrupción prematura del fármaco de estudio: deterioro de función renal o erupciones maculares en dos pacientes en el</p>			
--	---	---	---	---	--	--	--

				grupo placebo. Dos pacientes uno en el grupo febuxostat XR 40 mg y otro en IR 80 mg experimentaron dolor abdominal e hiperpotasemia, respectivamente, estos eventos si se relacionaron por el investigador en relación con el fármaco del estudio.			
--	--	--	--	--	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Saag 2018	<p>Diseño: Ensayo clinico fase III aleatorizado multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, exploratorio.</p> <p>Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de diferentes formulaciones de febuxostat XR (liberación retardada) y IR (liberación inmediata) en pacientes con gota y función renal normal o ERC (TFG > 15ml/min). Desenlace 1º: proporción de pacientes que alcanzaban ac</p>	<p>Número de participantes / grupo: Cinco grupos de tratamiento: 1790 placebo: 357 febuxostat IR 40mg: 357 Febuxostat IR 80mg: 357 Febuxostat XR 40mg: 355 Febuxostat XR 80mg: 357</p> <p>Características de los participantes: Población masculina (88,4%) y blanca (64,3%), con una edad media de 55,1 años (rango 24-94 años) e índice de masa corporal media (desviación estándar [DE]) de 34,3 (7,8) kg / m2. La media general (DE) de acido urico al inicio del estudio fue de 9.61 (1.27) mg / dL, y alrededor del 65.1% de los pacientes tenían un acido urico inicial ≥ 9.0 mg / dL. Aproximadamente el 88% de los pacientes tuvieron un brote de gota dentro de</p>	<p>Intervención grupo experimental: Pacientes recibieron por vía oral autoadministrados una cápsula del estudio. Febuxostat IR 40mg o febuxostat 40mg XR o febuxostat 80mg IR o febuxostat 80mg XR. Medicamento desde el día 1 hasta el final del estudio con duración 3 meses, visitas de seguimiento programadas (día 1 y 14 y meses 1, 2, y finalización 3 o antes si finalizaba estudio) Todos los pacientes recibieron profilaxis del brote de gota desde el día 1 hasta el final del tratamiento. Incluyendo colchicina 0,6 mg cada dos días en caso de ERC y colchicina 0,6mg/día en pacientes con función renal normal. Sin embargo, si la colchicina estaba contraindicada o no tolerada, naproxeno u otros AINE o prednisona fueron permitidos a discreción del investigador. A partir del día - 21 visita de</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): Febuxostat IR y XR (ambas dosis) se asociaron con proporciones significativamente mayores de pacientes que alcanzaron el desenlace final 1º de sUA <5.0 mg / dL en el mes 3 versus placebo, en todos los subgrupos de función renal (con la excepción de febuxostat XR 40 mg en pacientes con insuficiencia renal grave; P <0,05 para todas las demás comparaciones) Desenlaces 2º: las diferentes formulaciones y dosis de febuxostat se asociaron con alcanzar SUA <6.0 mg / dL en el mes 3 en todos los subgrupos de función renal versus placebo (P\leq0.001 para todas las comparaciones versus placebo) Febuxostat IR 40 mg comparado con febuxostat XR 40 mg se asoció con una proporción significativamente mayor de pacientes que alcanzaron SAU <5.0 mg / dL en pacientes con ERC moderada (26.9% versus 13.2%; P = 0.02) o insuficiencia renal leve (29.1% versus 16.1% ; P = 0,001) y una mayor proporción de pacientes que logran una SAU <6,0 mg / dL en pacientes con insuficiencia renal leve (49.5% versus 38.0%; P = 0.016) sin embargo, no hubo otras diferencias significativas en el efecto del tratamiento de dosis equivalentes de XR e IR en estos puntos finales en ningún otro subgrupo de función renal. El porcentaje de pacientes con ≥ 1 brotes de gota que requirieron tratamiento durante el período de tratamiento de 3 meses fueron generalmente comparables entre los grupos de tratamiento dentro de cada uno de los subgrupos</p>	<p>Conclusiones: Las formulaciones de febuxostat XR como febuxostat IR fueron generalmente bien toleradas y se asociaron con reducciones significativas en los niveles de AUs en comparación con el placebo en pacientes con gota y función renal normal o alterada. Las incidencias de EAs renales fueron relativamente bajas y se distribuyeron uniformemente entre los grupos de tratamiento. los pacientes con mas de 1 brote de gota que requirieron tratamiento durante el período de tratamiento de 3 meses fueron similares en todos los grupos de tratamiento activos, lo que sugiere que la</p>	<p>Comentarios: Corto periodo de seguimiento de los pacientes. No especifica las pérdidas de los grupos motivos ni numero por grupo. Financiado por Takeda</p>	1+

	<p>urico menor de 5 al mes 3 Desenlace 2ºs: proporcion de pacientes con acido urico menor de 6 al mes 3 y proporcion de pacientes con uno o mas ataques de gota que precisaron tratamiento durante los 3 meses del estudio.</p> <p>Periodo de realización: 18 abril 2015 al 18 noviembre 2016</p>	<p>los 6 meses anteriores a la entrada en el estudio; la mayoría de los pacientes (59.2%) habían recibido tratamiento previo con hipouricemiantes. La proporción de pacientes en cada categoría de subgrupo de función renal de base fue comparable entre los grupos de tratamiento. La distribución de los pacientes segun estadio de ERC. ERC severa: placebo 18 (5.0%) febuxostat IR 40mg: 23 (6.4) febuxostat XR 40mg: 21 (5.9) febuxostat IR 80mg 20 (5.6) febuxostat XR 40mg: 18 (5.0) ERC moderada: placebo 93 (26.1) febuxostat IR 40mg 91 (25.5) febuxostat XR 40mg: 93 (26.2) febuxostat IR 80mg: 106 (29.7) febuxostat XR 80mg: 100 (28.0) ERC leve : placebo: 194 (54.3) febuxostat IR 40mg: 192 (53.8) febuxostat XR 40mg: 196 (55.2) febuxostat IR 80mg:185 (51.8) febuxostat XR 80mg: 198 (55.5) Normal placebo: 52 (14.6) febuxostat IR 40mg: 51 (14.3) febuxostat XR 40mg: 45 (12.7) febuxostat IR 80mg: 46 (12.9) febuxostat XR 80mg: 41 (11.5)</p>	<p>selección, pacientes recibiendo hipouricemiante lo suspendieron y entraron en un período de lavado durante el cual recibieron 0,6 mg de colchicina.</p> <p>Intervención grupo control: Similar con toma de placebo con presentacion similar al farmaco activo</p> <p>Periodo de seguimiento: 3 meses</p> <p>Pérdidas post aleatorización: 1783 (99,6%) pacientes aleatorizados recibieron mas de 1 dosis del fármaco del estudio (series completas de análisis de seguridad). Los porcentajes de interrupciones tempranas fueron similares entre los grupos de tratamiento (14.5 a 19.0%).</p>	<p>Efectos adversos: Respecto a los EAs en general, el 38.8% (691/1783) de los pacientes experimentaron al menos un EAs relacionado con el tratamiento. La mayoría (91.6%; 633/691) fueron de intensidad leve o moderada, y no se observaron patrones aparentes en relación con el nivel de dosis o la formulación de febuxostat. La incidencia de los EAs relacionados con el tratamiento (7,2%; 129/1783) y los EAs graves (2,4%; 42/1783) fueron bajos en todos los grupos de tratamiento. Hubo dos casos de insuficiencia renal (informados como insuficiencia renal o empeoramiento de la insuficiencia renal; un paciente en cada grupo de tratamiento con febuxostat XR 40 mg e IR 40 mg), un caso de insuficiencia renal aguda (en grupo febuxostat XR 40 mg) y un caso de insuficiencia renal (informada como empeoramiento de la función renal; febuxostat IR 40 mg). La incidencia de aumento de niveles de creatinina serica pareció ser ligeramente mayor con febuxostat IR 80 mg (2%) en comparación con los otros grupos de tratamiento con febuxostat (0,8%). Los EAs graves incluyeron tres EA fatales, dos de los cuales se consideraron no relacionados con el fármaco del estudio (un paro cardíaco mortal en un paciente con insuficiencia renal grave en el grupo de placebo y un empeoramiento fatal de la enfermedad cardiovascular hipertensiva en un paciente con insuficiencia renal leve en el febuxostat XR 40 mg y otro que se consideró relacionado con el fármaco del estudio (parada cardiorrespiratoria mortal en un paciente con ERC grave en el grupo de febuxostat IR 80 mg. Otros tres pacientes tenían EAs graves que se consideraron relacionados con el fármaco del estudio: febuxostat IR 40 mg (subgrupo de insuficiencia renal grave), 1 paciente tenía EA grave de insuficiencia renal y dolor abdominal; febuxostat XR 40 mg (subgrupo de insuficiencia renal grave): 1 paciente tenía insuficiencia respiratoria aguda y angioedema; febuxostat XR 80 mg (subgrupo de insuficiencia renal leve): 1 paciente tenía edema periférico. La incidencia general de los EA que llevaron a la interrupción del fármaco del estudio (2.6%, 47/1783) fue baja y similar en todos los grupos de tratamiento. La incidencia general de los EA fue similar en todos los</p>	<p>formulación de XR no redujo la incidencia de brotes de gota iniciados por el tratamiento en comparación con la formulación de IR. La única diferencia significativa de tratamiento entre las dosis equivalentes de febuxostat XR e IR fue la mayor proporción de pacientes que obtuvieron un AUs</p>		
--	--	---	--	--	---	--	--

				<p>grupos de tratamiento dentro de cada uno de los subgrupos de función renal, al igual que la incidencia de EAs relacionados con el tratamiento. No se observaron tendencias aparentes entre la dosis o la formulación de febuxostat y la incidencia de EAs. Los cinco EAs informados con mayor frecuencia: diarrea (placebo: 3,7%, febuxostat IR 40mg: 2,5%, febuxostat XR 40mg: 2,5% febuxostat IR 80mg: 5,9% febuxostat XR 80mg: 2,5%) hipertensión (placebo: 2,8%, febuxostat IR 40mg: 3,6%, febuxostat XR 40mg: 1,7% febuxostat IR 80mg: 2,2% febuxostat XR 80mg: 1,4%) nasofaringitis, artralgia e infección del tracto respiratorio superior) se distribuyeron de manera uniforme entre los subgrupos de función renal. La incidencia general de los EAs fue mayor en el subgrupo de insuficiencia renal grave que en los otros subgrupos de función renal.</p>			
--	--	--	--	---	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	EXPOSICIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Kwak, et al. (2018)	<p>Diseño: Estudio antes-después</p> <p>Objetivos: Evaluar la efectividad y seguridad de febuxostat en pacientes con ERC e hiperuricemia refractaria al alopurinol.</p> <p>Periodo de realización:</p>	<p>Número de participantes / grupo: Incluye 111 pacientes.</p> <p>Características cohorte expuesta:</p> <p>Antes de cambiar a febuxostat, la duración media del tratamiento con alopurinol había sido de 2.06 años (rango: 0.01 - 12.31 años) y el promedio de suero úrico. El nivel AUs fue de 9.5 ± 1.7 mg / dL. La basal de AUs fue mayor cuando la ERC era más avanzada: 8.9 ± 1.1 mg / dL en etapa.</p>	<p>Factor de exposición: Todos los incluidos habían mantenido el febuxostat al menos un mes. La dosis de febuxostat fue entre 20 - 80 mg según la decisión del clínico</p> <p>Hiperuricemia refractaria al alopurinol se definió como AUs > 7mg/dl a pesar de alopurinol al menos una</p>	<p>El tratamiento con febuxostat dio lugar a una significativa reducción de los niveles AUs $p < 0,001$. Durante todo el período de estudio, la media de AUs se redujo dentro del rango marcado como objetivo (ácido úrico <7 mg / dL), de 9.5 a ~ 6.0 mg /dL. La tasa de respuesta de la nueva terapia se mantuvo durante el periodo global: 78.4%. a 1 mes, 76.9% a 3 meses, 78.1% a 6 meses, 73.8% a los 9 meses y 84.2% a 12 meses. El efecto reductor del febuxostat fue observado dentro de 1 mes y duró a lo largo del periodo de estudio. Entre los pacientes con niveles basales de ácido úrico > 10 mg /dL, 18 de 33 pacientes habían alcanzado el nivel objetivo dentro de 1 mes de tratamiento y 27 pacientes alcanzaron el rango normal dentro de 6 meses. Los pacientes que no llegaron al rango objetivo se objetivo un descenso de AUs casi alcanzando 7 mg / dL (rango 7,3 - 8,3 mg / dL). La tasa de respuesta analizada basada en la TFG mostró que pacientes con TFG > 30 mL /min/1.73m² fue mayor que la tasa de respuesta de pacientes con TFG <30 mL/min/1.73m² durante todos los períodos de estudio.</p> <p>Un total de 70 pacientes estaban estables al inicio. La media TFG de los pacientes se mantuvo dentro de un cierto rango en todos los puntos de tiempo durante el estudio. La función renal de los pacientes con ERC</p>	<p>Conclusiones: El febuxostat tuvo un efecto beneficioso sobre la hiperuricemia refractaria al tratamiento con alopurinol en pacientes con enfermedad renal crónica.</p>	<p>Comentarios: No existe grupo comparador. No se especifican en las características basales ni las comorbilidades CV ni los pacientes que tenían diagnóstico a la inclusión de gota. El valor de ácido urico que consideran objetivo es < 7mg/d</p>	2-

	Septiembre 2011 hasta diciembre 2003	3, 9,5 ± 1,8 mg / dL en el estadio 4, 10,0 ± 2,0 mg / dL en la etapa 5. El nivel promedio de GFR era 24.9 ± 13.0 mL / min / 1.73m2. Entre ellos, 31 pacientes tenían ERC en estadio 5. En este estudio, La glomerulonefritis fue la causa más frecuente de ERC	semana y por intolerancia al alopurinol Se excluyen bebedores (definidos por el consumo de más de 14 vasos de alcohol por semana), Pacientes que reciben diálisis, pacientes con AST y ALT tres veces por encima del límite superior normal e hiperuricemia asintomática. Periodo de seguimiento: 12 meses Perdidas: nº / grupo: 35 pacientes	estadio 3 (TFG 30 - 59 ml /min/1.73m2) se varia poco, mejoró hasta 6 meses seguidos seguido por una disminución a los valores basales. En los pacientes con ERC estadio 4 (TFG: 15 - 29 mL / min / 1.73m2), 36 (83.7%) pacientes presentaron un aumento de la TFG durante 1 me y esto también se vio en 17 (54.8%) pacientes con TFG <15mL/min /1.73m2; sin embargo, el nivel de TFG de ambos grupos posteriormente disminuyó. La proteinuria y la PCR, disminuían después del uso de febuxostat, pero este efecto no fue estadísticamente significativo. El análisis univariante reveló que el antecedente de gota, uso diurético, uso de aspirina y la duración del tratamiento con alopurinol se asociaron con los efectos tempranos de tratamiento con febuxostat. En el análisis multivariante los pacientes con antecedentes de gota fueron más propensos a fallar al tratamiento con febuxostat (OR: 3,13; IC 95%: 1,082 - 9,055; p = 0,035). Por el contrario, el uso de aspirina bajó significativamente la tasa d fracaso al tratamiento con febuxostat. (OR: 0,29; IC 95%: 0.0919 - 0.923: p = 0.036). SEGURIDAD Solo 6 pacientes (5,41%) experimentaron sospechas de EA: 2 pacientes con elevación de AST / ALT (1.80%), 1 paciente con erupción (0,90%), y 2 pacientes con ataque de gota (1,80%). Adicionalmente, en 1 paciente (0.90%), la TFG disminuyó de 48.3 (al inicio) a 41.2 (después del uso de febuxostat) y que volvió a la línea de base cerca del final de tratamiento con febuxostat No hubo eventos adversos severos observado durante el periodo de estudio.			
REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	EXPOSICIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES		
Juge et al 2017	Diseño: estudio retrospectivo y multicentrico Estudio antes	Número de participantes / grupo y características: Total 73 pacientes. 60 pacientes tuvieron ERC en estadio 4 (82,2%) y 13 en ERC en estadio 5 (17,8%)	Factor de exposición: No	Resultados: En el nivel de ácido úrico sérico en el último seguimiento fue de 5.06 ± 2.32 mg / dL con una reducción media de 4.80 mg / dl. En total, 49 pacientes (65,1%) habían alcanzado el nivel de AUs de 6 mg / dL y 43 pacientes (58,9%) alcanzaron el objetivo de 5 mg / dL. Entre los 13 pacientes con ERC en estadio 5, 12 (92,3%) alcanzaron el objetivo de AUs	Conclusiones: El febuxostat parece eficaz en pacientes gotosos con enfermedad renal crónica en		

	<p>después. Basado en práctica clínica real.</p> <p>Objetivos: Evaluar la seguridad y la eficacia de febuxostat en pacientes con gota y enfermedad renal crónica en estadio 4/5.</p> <p>Periodo de realización: 2015</p>	<p>con una TFG mínima de 6 ml / min / 1,73 m². 18 (24,7%) se sometieron a trasplante renal. La TFG media en el inicio de febuxostat fue de 21,6 ± 6,2 ml / min / 1,73 m² y el nivel medio de creatinina sérica 268.3 ± 93 micromol / l. 72 pacientes tenían hipertensión (98,6%), 48 dislipidemia (64.8%), 22 (30.1%) diabetes, 9 (12.3%) antecedentes de síndrome coronario agudo, 10 (13.7%) antecedentes de accidente cerebrovascular, 9 (12.3%) enfermedad de arterial periférica, 13 (17.8%) insuficiencia cardíaca crónica (fracción de eyección media del ventrículo izquierdo: 44.2%) y 18 (24.7%) tenían historia de tabaquismo. La duración media de la gota fue de 6.2 ± 7.0 años; 32 pacientes tenían tofos (43.8%). En total, 47 pacientes (64,4%) habían recibido alopurinol y otros dos pacientes pegloticasa o rasburicasa. El alopurinol fue ineficaz en 45 pacientes y alergia cutánea en 2 pacientes. Antes del inicio de febuxostat, 42 pacientes (68.9%) habían experimentado 10 brotes. El nivel medio de AUs al inicio de febuxostat fue de 9.86 ± 2.85 mg / dL. La</p>	<p>Periodo de seguimiento: Al menos tres meses. El seguimiento medio después del inicio de febuxostat fue de 68.5 ± 64.8 semanas (rango de 12 a 260 semanas)</p> <p>Perdidas: nº / grupo:</p>	<p>de 6 mg / dL y 11 (84,6%) el objetivo de 5 mg / dL. Entre los pacientes con trasplante renal, 12 pacientes (66,7%) alcanzaron el objetivo de AUs de 6 mg / dL y 10 (55,6%) el objetivo de 5 mg / dL. Los pacientes con el último nivel de AUs < 6 mg/dL y > 6mg<dl no difirieron en las características o el tratamiento, a excepción de la dosis inicial de febuxostat, que fue mayor con AUs <6 mg /dL (75.6 ± 19.5 mg vs 64,3 ± 24,2 mg diarios, P = 0,038) y número de artropatía gotosa (24.5% frente a 66.7%, P = 0.0004.</p> <p>SEGURIDAD Se informaron EA solo en un paciente, edema en las extremidades, que fue reversible después de detener el febuxostat. Ningún evento cardiovascular fue reportado En total, 19 pacientes (26.0%) experimentaron brotes agudos bajo el tratamiento con febuxostat. Respecto a la función renal, la TFG media y el nivel de creatinina en suero se mantuvieron estables durante el tratamiento con febuxostat (20.5 ± 9.17 mL / min / 1.73 m² y 337.6 ± 178.1 mmol / L. Se observó mejoría de la función renal en 18 pacientes (24,7%): la TFG media al inicio del estudio y en el último seguimiento fue de 20,6 ± 7,0 y 27,7 ± 11,2 ml / min / 1,73 m², respectivamente. La función renal se mantuvo estable en 24 pacientes (32,9%) y empeoró en 31 pacientes (42,5%): la TFG media al inicio y en el último seguimiento fue de 21,8 ± 6,3 y 15,1 ± 6,0 ml / min / 1,73 m², respectivamente. el 40,0% de los pacientes con ERC en estadio 4 y el 53,8% de los pacientes con ERC en estadio 5 mostraron empeoramiento de la función renal (definida como una disminución del TFG > 10% entre el inicio y el último seguimiento) durante un seguimiento medio de 1,3 ± 1,2 años.</p>	<p>estadio 4/5. Sin embargo, los datos de seguridad no fueron claros con respecto a la función renal.</p>	
--	--	--	---	---	---	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	EXPOSICIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
			dosis diaria de febuxostat al inicio fue de 40 mg para 17 pacientes (24,6%), 80 mg para 47 (68,1%) y 120 mg para 5 (7,3%)				
Shen et al 2018	<p>Diseño: Estudio antes-después</p> <p>Objetivos: Analizar la eficacia y seguridad de febuxostat en pacientes con gota con niveles de ácido urico séricos bajos y proporcionar una referencia para el diagnóstico y tratamiento de tales pacientes.</p> <p>Periodo de realización: Octubre 2015 - septiembre 2016</p>	<p>Número de participantes / grupo: Se diagnosticaron 312 pacientes de gota. 39 cumplían criterios con niveles de SUA inferiores a 7,0 mg / dl antes y después del tratamiento de un episodio agudo de gota. Los participantes del estudio fueron tratados con AINEs y / o colchicina según la severidad y otras patologías. Después de los síntomas agudos, se determinó AUs otra vez antes del inicio del tratamiento hipouricemiante. Solo 8 pacientes con ERC</p> <p>Características cohorte expuesta: En los primeros 2 meses, los 39 pacientes recibieron febuxostat oral a dosis inicial de 40 mg / día. Tres pacientes fueron excluidos debido a los eventos adversos (EA), con 2 pacientes con disfunción hepática y 1 dolor muscular generalizado. Los 36 pacientes gotosos incluyeron 34 hombres y 2 mujeres. La mayoría de ellos tenían más</p>	<p>Factor de exposición: Los 39 pacientes recibieron febuxostat oral a una dosis de 40 mg / día. Posteriormente el tratamiento continuó a esa dosis en 24 pacientes, pero la dosis se redujo a 30 mg / día en 10 pacientes y 20 mg / día en 2 pacientes. Para mantener el objetivo de ácido urico sérico entre 3.0 y 5.0 mg / dl.</p> <p>Tipo de Comparación: Se comparan las diferentes variables en los pacientes, antes y después del tratamiento (1 año) La frecuencia de episodios de gota cada 2 meses (episodios que requieran tratamiento) analítica sanguínea (incluyendo hemograma completo, función hepática y renal) cada 2 meses. El régimen de tratamiento hipouricemiante de 36 pacientes se registró de la siguiente manera: después de la resolución de ataque de gota aguda, los pacientes recibieron febuxostat con una dosis inicial de 40 mg / día y AINEs o colchicina como profilaxis contra los brotes. Un mes más tarde, la dosis de febuxostat se ajustó de acuerdo con los valores de ac urico y valores de función renal y hepática. Si el nivel de AUs fue inferior a 3.0 mg / dl, la dosis de febuxostat se redujo a 30 mg / día, o incluso 20 mg / día, a mantener la concentración de AUs por encima de 3.0 mg / dl.</p> <p>Periodo de seguimiento: Octubre 2015 - septiembre 2016</p> <p>Perdidas: nº / grupo: De los 39 pacientes, 3 tuvieron diversos grados de eventos adversos durante los primeros 2 meses de tratamiento, de los cuales 2 tuvieron anomalías en las pruebas de función hepática y 1 tenía dolor muscular generalizado</p>	<p>Resultados: Los niveles de ac urico de todos los pacientes se mantuvieron entre 3.0 y 5.0 mg / dl, con un grado de disminución promedio de 34.8% después de 2 meses de tratamiento. El nivel de ac urico disminuyó significativamente después del tratamiento durante 1 mes. El nivel promedio de ac urico disminuyó significativamente de 6.51 ± 0.28 mg / dl a 4.24 ± 0.38 mg / dl (P <0.0001). Durante el último mes del estudio, el nivel medio de AUs fue de 4,22 ± 0,41 mg / dl. La media basal de creatinina sérica de los 8 pacientes gotosos con ERC fue de 162.5 ± 9.2 µmol / l antes del tratamiento, mientras que la creatinina sérica media fue de 131,4 ± 11.0 µmol / l después de la última visita (P <0.0001). Los niveles de creatinina en suero regresaron a valores de normalidad (<133 µmol / l) en 4 (50%) pacientes. Durante los primeros 2 meses después del tratamiento, todavía había 33/36 pacientes que experimentaron ataques de gota, pero después de 4 meses la frecuencia disminuyó significativamente, cayendo a 8.3% al final de 1 año de tratamiento.</p> <p>De los 39 pacientes, 3 tuvieron diversos grados de eventos adversos durante los primeros 2 meses de tratamiento, de los cuales 2 tuvieron anomalías en las pruebas de función hepática y 1 tenía dolor muscular generalizado. No se observaron otros eventos adversos, incluyendo eventos cardiovasculares adversos mayores.</p>	<p>Conclusiones: Los autores concluyen que la eficacia y seguridad de febuxostat. fue tangible en pacientes con gota con bajo nivel de ácido úrico en suero</p>	<p>Comentarios: Se trata de un estudio con tamaño muestral pequeño y el porcentaje de pacientes con ERC que incluye es muy pequeño. Además no hay grupo comparador</p>	2-

		<p>de 60 años (mediana 61.5 años, rango intercuartil 20,75 años) y un IMC medio inicial fue 28,1 kg / m² (mediana 27,9, intercuartil rango 4.6). Veintisiete (75.0%) de ellos tenían al menos una comorbilidad, como la hipertensión (63.9%), hiperlipidemia (55,5%), diabetes y ERC. (22.2%), enfermedades ateroscleróticas (incluyendo enfermedades cardiovasculares enfermedades (19,4%) y disfunción eréctil (DE). TFG media fue de 116,1 ±28.1 mol / l (mediana 105.9 mol / l, rango intercuartil 34.3).</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Becker et al 2011	<p>Diseño: Análisis del estudio CONFIRMS (EC fase 3, doble ciego, randomizado, controlado, 6 meses de duración)</p> <p>Objetivos: Evaluar las diferencias en las características basales y en la eficacia y seguridad en reducción de ácido urico de febuxostat y alopurinol en pacientes con gota < 65 años de edad que participan en el estudio CONFIRMS.</p> <p>Periodo de realización: 6 meses</p>	<p>Número de participantes / grupo: Total. 374 (≥65 años) febuxostat 40mg: 115 febuxostat 80mg: 128 Alopurinol 200/300mg: 131</p> <p>Total 1895 (< 65 años) febuxostat 40mg: 642 febuxostat 80mg: 628 alopurinol: 625</p> <p>Características de los participantes: La función renal fue normal en el 41% de los < 65 años. El 50% y el 9% tenían insuficiencia renal leve o moderada, respectivamente. Se observó insuficiencia renal leve o moderada en el 37% y en el 61% ≥ 65 años respectivamente. Características basales entre los diferentes grupos de tratamiento fueron similares. Sin embargo, en comparación con sujetos más jóvenes, sexo femenino (14% versus 4%), hipertensión (82% versus 47%), hipercolesterolemia (11% versus 6%), hiperlipidemia (60% versus 38%), diabetes (25% versus 12%), función renal alterada (TFG <90 ml / minuto; 98% versus 59%), y enfermedad cardiovascular (87% vs 51%) estaban más representados (p <0,001 para todas las comparaciones) en personas mayores el IMC medio fue menor en los sujetos mayores que en los más jóvenes (31.1 kg / m² vs 33.2 kg / m²; p <0.001). Sujetos mayores basal</p>	<p>Intervención grupo experimental: Los pacientes fueron aleatorizados 1: 1 para recibir una dosis diaria de febuxostat 40 mg, febuxostat 80 mg Durante el período de tratamiento de 6 meses, los sujetos recibieron profilaxis para los ataques de gota, con colchicina 0,6 mg al día o naproxeno 250 mg dos veces al día. Los pacientes con TFG < 50ml/min <50 ml / min no recibieron naproxeno. Todos los sujetos que recibieron profilaxis con naproxeno también recibieron lansoprazol 15 mg al día. Los pacientes que recibían con anterioridad tratamiento hipouricemiante 30 días antes del estudio se realizó periodo de lavado pautándose profilaxis. Visitas bimestrales con control analítico recogida de los episodios de brote de gota, examen físico, historial CV, uso concomitante de medicamentos.</p> <p>Intervención grupo control: Los pacientes aleatorizados al grupo de alopurinol recibieron 300 mg al día si la función renal fue normal (TFG >90 mL / min) o deterioro leve (TFG > 60 a 90mg/dl) en caso de deterioro de función renal moderado TFG >30 y < 60ml/min recibieron alopurinol 200mg. La pauta de profilaxis y lavado fue similar a la del grupo experimental</p> <p>Periodo de seguimiento: 6 meses</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): Proporción de pacientes que alcanzan AUs < 6mg/dl</p> <p>Enf renal leve: febuxostat 40mg: < 65 (49 %) ≥ 65^a (73,3%)(p 0,002) febuxostat 80mg: < 65 (69,3 %) ≥ 65^a (88,6%)(p 0,007). Alopurinol: < 65 (43,8 %) ≥ 65^a (62%)(p 0,021)</p> <p>Enf renal moderada: febuxostat 40mg: < 65 (31,7 %) ≥ 65^a (53,7%)(p 0,014) febuxostat 80mg: < 65 (59,3 %) ≥ 65^a (79,3%)(p 0,019) Alopurinol: < 65 (23,2 %) ≥ 65^a (37,5%)(p 0,093)</p> <p>En sujetos mayores y menores, febuxostat 80 mg fue significativamente más eficaz en reducción de AUs que febuxostat 40 mg o alopurinol 200/300 mg (p <0,001). Además, febuxostat 40 mg tuvo mayor Eficacia para reducir la cantidad de urato que alopurinol 300/200 mg en sujetos de al menos 65 años de edad (p = 0.029); sin embargo, esto no se observó en sujetos menores de 65 años de edad. Independientemente de la categoría de edad, en Sujetos con insuficiencia renal leve, la eficacia reductora de Aus con febuxostat 80 mg fue superior a alopurinol 300/200 mg (p <0,001 <65 años; p = 0,004 por ≥65 años). Febuxostat 80 mg también fue estadísticamente superior a febuxostat 40 mg en sujetos menores de 65 años (p <0,001) pero no en Sujetos > 65 años (p = 0,104). En pacientes con ERC moderada, mayor eficacia en la disminución de AU en mayores dentro de los grupos de tratamiento con febuxostat 40 mg y dentro de febuxostat 80 mg pero no dentro del grupo de</p>	<p>Conclusiones: Tratamiento con febuxostat o alopurinol en sujetos de al menos 65 años de edad fueron bien tolerados, incluso en el contexto de mayores niveles concomitantes. uso de medicamentos, con mayor eficacia de febuxostat en ≥65 años que en < 65 años. no se observaron diferencias significativas entre mayores y jóvenes en el grupo de alopurinol 300/200 mg.</p>	<p>Comentarios: el periodo de seguimiento es corto sobre todo de cara a datos de seguridad.</p>	1+

		AUs más baja (9.4 versus 9.6 mg / dL; p = 0.004) pero mayor duración media de la gota (14.6 versus 11.0 años; p <0.001). Las proporciones de los sujetos con tofos presentes al inicio fueron comparables (19% versus 21%; p = 0,410). > 65 años mas tratamientos concomitantes (media de 7,1 medicamentos por sujeto) en comparación con los sujetos más jóvenes (3,8 medicamentos por sujeto; p <0,001)		tratamiento con alopurinol. Independientemente de la edad, febuxostat 80 mg fue superior a ambos alopurinol 300/200 mg (p <0,001 para ambos grupos de edad) y 40 mg de febuxostat (p = 0,005 para <65 años; p = 0,001 para ≥65 años). Efectos adversos: no hubo diferencias de seguridad entre los grupos de tratamiento por edades. Las EA fueron diarrea transitoria / autolimitada, infecciones del tracto respiratorio superior, y alteración en las pruebas de función hepática.			
--	--	---	--	--	--	--	--

Wells et al 2012	<p>Diseño: Análisis 2º del estudio CONFIRMS (EC fase 3, doble ciego, randomizado, controlado, 6 meses de duración)</p> <p>Objetivos: El evaluar la eficacia y la seguridad de reducción de AUs con febuxostat y alopurinol en pacientes afroamericanos</p>	<p>Número de participantes / grupo: Total afroamericanos: 228 (10%) febuxostat 40mg: 83 febuxostat 80mg: 78 Alopurinol 200/300mg: 67</p> <p>Total caucásicos: 1863 febuxostat 40mg: 620 febuxostat: 80mg: 618 alopurinol: 625</p> <p>Características de los participantes: En cuanto a las características basales el subgrupo afroamericano tuvo significativamente más mujeres (10,5% frente a 5,1%; p <0,001), mayor IMC medio (34.0 kg / m2 versus 32.8 kg / m2; p = 0.006), media de AUs más alto (9.8 mg / dL vs 9.5 mg / dL; p <0.001), y media inferior de duración de la gota (10,4 años frente a 11,8 años; p = 0,030).</p>	<p>Intervención grupo experimental: Los pacientes fueron aleatorizados 1: 1 para recibir una dosis diaria de febuxostat 40 mg, febuxostat 80 mg. Durante el período de tratamiento de 6 meses, los sujetos recibieron profilaxis para los ataques de gota, con colchicina 0,6 mg al día o naproxeno 250 mg dos veces al día. Los pacientes con TFG < 50ml/min <50 ml / min no recibieron naproxeno. Todos los sujetos que recibieron profilaxis con naproxeno también recibieron lansoprazol 15 mg al día. Los pacientes que recibían con anterioridad tratamiento hipouricemiante 30 días antes del estudio se realizó periodo de lavado pautándose profilaxis. Visitas bimestrales con control analítico recogida de los episodios de brote de</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): En ambos grupos con insuficiencia renal leve, la eficacia de febuxostat 80mg fue mayor que el de febuxostat 40 mg (p = 0,002 en afroamericanos; p <0,001 en caucásicos) o alopurinol 200/300 mg (p = 0.016 afroamericanos; p <0,001 en caucásicos). El mismo patrón se observa en sujetos con insuficiencia renal moderada. Eficacia entre sujetos afroamericanos y caucásicos dentro de cada grupo de tratamiento fueron comparables.</p> <p>Proporción de pacientes que alcanzan AUs < 6mg/dl</p> <p>Enf renal leve: febuxostat 40mg: afroamericanos (37,8%) caucasicos (54,9%)</p>	<p>Conclusiones: En sujetos afroamericanos con comorbilidades significativas, febuxostat 80 mg es significativamente más eficaz que febuxostat 40 mg o alopurinol 200/300 mg. Febuxostat fue bien tolerado en pacientes afroamericanos</p>	<p>Comentarios: el periodo de seguimiento es corto sobre todo de cara a datos de seguridad. NO son similares en cuanto a características basales. No datos de seguridad en los pacientes con ERC</p>	1+
-------------------------	--	--	---	--	---	---	----

<p>con gota en comparación con pacientes caucásicos</p> <p>Periodo de realización: 6 meses</p>	<p>Además, las proporciones de pacientes con AP de diabetes, insuficiencia renal o enfermedad cardiovascular en fue significativamente mayor entre los afroamericanos</p> <p>En comparación con los caucásicos (p <0,001)</p> <p>Grupo afroamericanos proporción de IRC leve: 47,8 vs 47,5 en caucásicos. ERC moderada en afroamericanos: 30,3 vs 16 caucásicos. (p < 0,001)</p> <p>Perdidas: Cincuenta y dos (22.8%) y 329. (17.7%) afroamericanos y sujetos caucásicos, respectivamente abandonaron estudio prematuramente</p> <p>La razón primaria más común entre sujetos afroamericanos. fue perdida de seguimiento (n = 22; 9.6%), mientras que los EA fueron las razones más frecuentes para los caucásicos</p>	<p>gota, examen físico, historial CV, uso concomitante de medicamentos.</p> <p>Intervención grupo control: Los pacientes aleatorizados al grupo de alopurinol recibieron 300 mg al día si la función renal fue normal (TFG >90 mL / min) o deterioro leve (TFG > 60 a 90mg/dl) en caso de deterioro de función renal moderado TFG >30 y < 60ml/min recibieron alopurinol 200mg. La pauta de profilaxis y lavado fue similar a la del grupo experimental</p> <p>Periodo de seguimiento: 6 meses</p>	<p>febuxostat 80mg: afroamericanos (75%) caucásicos (72%) Alopurinol: afroamericanos (44,4%) caucásicos (47,4%)</p> <p>ENf renal moderada: febuxostat 40mg: afroamericanos (40%) caucásicos (44%) febuxostat 80mg: afroamericanos (76%) caucásicos (70,7%) Alopurinol: afroamericanos (36,8%) caucásicos (32,1%)</p> <p>Efectos adversos: No datos en subgrupo de pacientes con erc</p>			
---	---	--	---	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Panomvana et al 2008	<p>Diseño: estudio ante despues observacional</p> <p>Objetivos: examinar la relacion entre las concentraciones plasmáticas de oxypurinol y los cambios en el nivel de AUs y función renal después de tomar una dosis estándar de Alopurinol 300 mg diarios, en pacientes con gota con insuficiencia renal.</p>	<p>Número de participantes / grupo: total 27 pacientes</p> <p>Criterios de caso: Paciente de gota con enfermedad renal crónica definida como (CrCl 24 horas 25- 60 ml / min). No usar ningún medicamento que pueda afectar a la función renal (excepto el alopurinol) durante 2 semanas o más de 5 veces de la vida media de</p>	<p>Resultados: La media de AUs después del tratamiento fue significativamente menor que la media de AUs al inicio del estudio (P 0,001). Al mismo tiempo, el ácido úrico medio excretado en la orina también fue significativamente más bajo después del tratamiento en comparación con el ácido úrico medio en la orina al inicio del estudio (P 0.001). tras el tratamiento con alopurinol 300mg/dia durante 6 semanas, 12 de 17 pacientes (70,59%) sin tofos pudieron alcanzar el objetivo terapéutico de menos de 6.0 mg</p>	<p>Conclusiones: Hubo correlaciones lineales significativamente directas entre concentraciones de oxypurinol y cambios en el AUs después de la terapia con alopurinol. Algunos pacientes de gota con ERC pueden requerir dosis más altas de alopurinol que las recomendadas.</p>	<p>Comentarios: Son muy pocos pacientes, periodo de seguimiento muy corto, no se especifica el deterioro de función renal.</p>	2-

	<p>Periodo de realización: diciembre 2003 enero 2004 en Bangkok</p> <p>Factor de riesgo: todos los pacientes, después de suspender el alopurinol completamente durante 4 semanas en caso de que lo tomaran previamente, recibieron alopurinol 300mg al día durante 6 semanas. Al finalizar el tratamiento se media el nivel de AUs mg/dl y la cantidad de ácido úrico que se excreta en la orina de 24 horas CrCl fue evaluado en orina de 24 horas.</p>	<p>la medicación antes del inicio del estudio.</p> <p>Características casos: Se incluyeron un total de 27 pacientes. Edad media fue 60.37 ±10.76 (42-79) un 37,04% tenían tofos.</p>	<p>/ dl, mientras que solo 1 de 10 de los pacientes (10,0%) con tofos podrían cumplir con lo anterior. Respecto al aclaramiento de creatinina al inicio del tratamiento 47.36 ±9.48 (28.64- 60.00) después del tratamiento 47.91 ±10.67 (24.50- 64.03) Ninguno de los pacientes desarrolló erupción cutánea grave, eventos adversos o SHA. Sin embargo, 2 pacientes tuvieron síntomas Consiste en náuseas y vómitos en 1 caso y malestar, Dolor de cabeza, y mareos en otro caso. Los datos de laboratorio relacionados con la función renal también fueron obtenidos al inicio y después del tratamiento con alopurinol. Ahí no hubo diferencia estadísticamente significativa entre antes y después de los tratamientos con alopurinol con respecto a la media. CrCl medido (usando una recolección de orina de 24 horas), Scr, BUN, Volumen de orina, proteínas y creatinina excretadas en 24 horas. producción de orina</p>			
--	--	---	---	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Perez-Ruiz et al 2016	<p>Diseño: Ensayo clínico fase 2 randomizado doble ciego controlado multicéntrico</p> <p>Objetivos: Evaluar la eficacia y tolerabilidad de</p>	<p>Número de participantes / grupo: Total: 208 Grupo lesinurad 200mg + alopurinol: 46 Lesinurad 400mg+ alopurinol: 42 Lesinurad 600mg + alopurinol: 48 Placebo + alopurinol: 72</p>	<p>Intervención grupo experimental: Pacientes fueron aleatorizados 2:1 a lesinurad (200, 400 o 600 mg/día) o placebo en combinación con su dosis previa al estudio de alopurinol (200 - 600 mg) recibieron profilaxis con colchicina para los brotes de gota.</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): Resultados de eficacia en pacientes con enfermedad renal. Hace dos subgrupos de pacientes pacientes con TFG > 90ml/min y pacientes con TFG < 90ml/min. Este grupo de pacientes se distribuían grupo de lesinurad</p>	<p>Conclusiones: Con el tratamiento con lesinurad en combinación con alopurinol se consiguen reducciones significativas de ácido úrico en pacientes con gota y una respuesta inadecuada al alopurinol en monoterapia, siendo bien tolerado. Podría usarse de</p>	<p>Comentarios: tamaño muestral muy pequeño y apenas aporta datos de seguridad y eficacia en pacientes con enfermedad renal crónica. Sin poderse analizar los resultados en los diferentes estadios de ERC. Periodo de seguimiento muy corto</p>	1-

	<p>lesinurad en combinación con alopurinol versus alopurinol solo en pacientes con gota y respuesta inadecuada a alopurinol</p> <p>efectos: Obj 1º: porcentaje de reducción de AUs de basal a la semana 4 otros: proporción de pacientes que alcanzan AUs < 6, < 5 y < 4 mg/dl. eventos adversos</p> <p>Periodo de realización: Noviembre 2009- Enero 2011</p>	<p>Características de los participantes: Incluye pacientes con diagnóstico de gota respuesta inadecuada (niveles de AUs >=6 mg/dl en 2 o más ocasiones con 2 o más semanas de diferencia) a alopurinol 200mg - 600mg en monoterapia durante 6 o más semanas. Características basales demograficas y clinicas fueron similares entre los grupos. Para calcular el aclaramiento de creatinina se uso la formula de Cockcroft-Gault con el peso corporal ideal,3% ? 7% de los pacientes a través de grupos tenían CrCl 30 59 mL/min, mientras que usando el peso corporal real, como se hizo en el momento de la seleccion para la inclusión, un paciente tuvo CrCl 30 ?59 mL/min</p>	<p>Periodo de seguimiento: 4 semanas período de tratamiento doble ciego y un período de seguimiento posterior de 2 semanas.</p> <p>Pérdidas post aleatorización: vac&iacuteco</p>	<p>200: 20 en el grupo de lesinurad 400: 21 en el grupo de lesinurad 600: 18 y en el grupo de placebo: 38 Se alcanzo el objetivo primario (porcentaje de cambio de niveles de AUs a las 4 semanas respecto a basal en pacientes con enfermedad renal grupo lesinurad 200: -15,03% (20,19DE) grupo lesinurad 400: - 24,6% (18,4) grupo lesinurad 600: - 32,32%(13,76DE) Placebo: 2,57% (24,27DE)No da datos de efectos adversos en el subgrupo de enfermedad renal crónica.</p> <p>Efectos adversos: no se aportan en el subgrupo de pacientes con erc</p>	<p>forma efectiva en pacientes con enfermedad renal cronica estadio 2.</p>		
--	--	--	---	--	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Bardin 2017	<p>Diseño: Ensayo clínico fase 3 aleatorizado doble ciego controlado 12 meses, multicéntrico. CLEAR 2</p> <p>Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad del lesinurad en combinación con alopurinol</p> <p>Objetivo 1º: proporción de pacientes que alcanzan niveles de AUs < 6mg/dl en el mes 6.</p> <p>objetivos 2º: la tasa media de ataques de gota que requirieron tratamiento. (meses 7-12) y la proporción de pacientes con resolución completa de 1 o más tofos (tofos >5mm y < 20mm en su diámetro mayor localizado en manos, muñ ECA, y/o tobillos/pies) en el mes 12, eventos adversos</p> <p>Periodo de realización: Diciembre 2011 a julio 2014</p>	<p>Número de participantes / grupo: Total: 610 Alopurinol solo (placebo): 206 Lesinurad 200mg + alopurinol: 204 lesinurad 400mg + alopurinol: 200</p> <p>Características de los participantes: Los pacientes recibían dosis estables de alopurinol previo al estudio entre 300mg/día (o al menos 200mg/día en pacientes con ERC moderada) hasta 800- 900 mg/día, 8 o más semanas antes del screening. Nivel de AUs ≥ 6,5mg/dl en el screening y mayor o igual 6mg/dl 7 días antes del inicio. Tenían que haber reportado 2 o mas ataques de gota en los 12 meses previos.</p> <p>Los pacientes en general tenían gota sintomática de larga duracion (media (± DE) tiempo desde el diagnóstico 11,5 ± 9,3 años) y un nivel AUs inicial elevado (media 6,9 ± 1,2 mg / dL), con altas tasas de uno o más</p>	<p>Intervencion randomizacion 1:1:1 para recibir lesinurad 200mg, lesinurad 400mg o placebo añadidos al tratamiento previo que recibieran con alopurinol. En el día - 14 se inició tratamiento con colchicina como profilaxis de brote de gota hasta el mes 5. Los pacientes reciben 12 meses de tratamiento ciego</p> <p>Periodo de seguimiento: 12 meses</p> <p>Pérdidas post aleatorización: grupo alopurinol solo: 48 grupo lesinurad 200mg: 41 grupo lesinurad: 400mg 50</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p):</p> <p>Proporciones de pacientes que alcanzan un nivel de AUs <6,0 mg / dL al mes 6 fueron 23,3%, 55,4% y 66,5% en el alopurinol solo, lesinurad 200 mg + alopurinol y lesinurad 400 mg + alopurinol, respectivamente, se identificaron diferencias significativas para ambos grupos lesinurad + alopurinol versus alopurinol solo (p <0,0001)</p> <p><u>Datos en el subgrupo ERC:</u> Diferencia entre la proporción de pacientes en el grupo de lesinurad 200 y placebo que consiguen niveles de AUs <6mg/dl en el mes 6. En el total de pacientes (N: 410) 0,32 (0,23-0,41) en los pacientes con < 90ml/min (n: 257) 0,33 (0,22-0,45) en los pacientes con TFG< 60ml/min (N: 69) 0,34 (0,11-0,56)</p> <p>Diferencia entre la proporción de pacientes en el grupo de lesinurad 400mg y placebo que consiguen niveles de AUs <6mg/dl en el mes 6. En el total de pacientes (N: 406) 0,43 (0,34-0,52) en los pacientes con < 90ml/min (n: 247) 0,42 (0,31-0,53) en los pacientes con TFG< 60ml/min (N: 69) 0,41 (0,19 – 0,62)</p> <p>Efectos adversos: Los EA fueron reportados en 70.9%, 74.5% y 80.5% de grupo solo alopurinol, lesinurad 200 mg y lesinurad</p>	<p>Conclusiones: Lesinurad añadido al alopurinol proporciona beneficio en comparación con el alopurinol solo en la reducción de niveles de AUs y representa una nueva opción de tratamiento. Lesinurad fue generalmente bien tolerado, particularmente en a la dosis de 200 mg La función renal media no difirió entre los Grupos de tratamiento tanto antes como después del tratamiento.</p>	<p>Comentarios excluyen pacientes con TFG < 30ml/min</p>	1+

		<p>comorbilidades (es decir, factores de riesgo CV o cálculos renales) al 79,2%. La mayoría de los pacientes (84,1%) recibieron alopurinol en una dosis diaria de 300 mg, con 6.6% recibiendo <300 mg y 9.3% recibiendo > 300 mg; el rango de dosis total fue de 200 a 900 mg.</p> <p>TFG \geq90 ml/minuto alopurinol solo: 72 (35) lesinurad 200mg: 80(39,2) lesinurad 400mg: 85 (42,5) TFG < 90 ml/minuto alopurinol solo: 133 (64,6) lesinurad 200mg: 124(60,8) lesinurad 400mg: 114 (57) TFG \geq 60 ml/minute alopurinol solo: 165 (80,1) lesinurad 200mg: 175 (85,8) lesinurad 400mg: 170 (85) TFG < 60 ml/minute alopurinol solo: 40 (19,4) lesinurad 200mg: 29 (14,2) lesinurad 400mg: 29 (14,5)</p>		<p>400 mg respectivamente. La mayoría de los EA en cada grupo tuvieron una severidad máxima de grado 1 o grado 2, basado en los criterios de toxicidad común de la reumatología. Los EA relacionados con el tratamiento más comunes, informados para alopurinol solo, lesinurad 200 mg y lesinurad 400 mg, respectivamente, fueron infecciones respiratorias superiores, (10,2%, 6,9%, 15,0%), hipertensión (4,9%, 8,3%, 8,0%), artralgia (4,4%, 11,8%, 3,0%), aumento de creatinina (3,4%, 3,9%, 9,5%) y diarrea (3,4%, 4,9%, 7,0%). Los TEAEs de grado 3 o grado 4 más comunes fueron aumento de la CPK en sangre (1.5%, 0,5%, 1,5%) e infarto de miocardio (IM) (0%, 0%, 1,5%). TEAE graves fueron reportados en 3.9%, 4.4% y 9.5% de pacientes, respectivamente. Dos muertes ocurrieron en grupo de lesinurad 400 mg (edema pulmonar y cáncer gástrico, respectivamente). EA que llevaron a la interrupción tratamiento un 5.3%, 3.4% y 9.5% de alopurinol solo, lesinurad 200 mg y lesinurad 400 mg respectivamente el EA más común que conlleva la interrupción fue aumento de la creatinina en sangre (1.0%, 0% y 2,5%, respectivamente).</p> <p>EA relacionados con función renal en 4.9%, 5.9% y 15.0%, de grupo solo alopurinol, lesinurad 200 mg, lesinurad 400mg respectivamente. Los más comunes en estos grupos respectivamente fueron el aumento de creatinina (3.4%, 3.9%, 9.5%), aumento de urea en sangre (0%, 2.0%, 1.5%) e insuficiencia renal (0.5%, 1.0%, 1.5%). Un</p>			
--	--	--	--	---	--	--	--

				<p>paciente (0,5%) en el grupo de alopurinol solo experimentó un EA grave relacionada con el riñón, versus ningún paciente en grupo de lesinurad</p> <p>200 mg y dos pacientes (1,0%) en la lesinurad 400 mg Se informaron TEAEs de cálculos renales. en 0.5%, 0% y 3.0%, respectivamente. La elevación de sCr ≥ 1.5 basal ocurrió en 3.4% 5,9% y 15.0% de alopurinol solo, lesinurad 200 mg y lesinurad 400 mg respectivamente. La elevación sCr $\geq 1.5 \times$ fue transitoria y reversible en</p> <p>La mayoría de los casos y la mayoría de las elevaciones se resolvieron en la siguiente revisión. Cr elevación ≥ 2.0 del basal ocurrió en 0%, 2.0% y 8.0% de los pacientes, respectivamente. Una vez más, la mayoría de las elevaciones $\geq 2.0 \times$ basal fueron transitorios y reversibles.</p> <p>En todos los grupos de tratamiento, proporciones de pacientes con elevación de crea $\geq 1,5$ de la basal tendió a ser mayor para los pacientes que estaban tomando un AINE que la colchicina; quien no alcanzo el AU objetivo en el mes 6 en comparación con los respondedores y en los pacientes que tenían uno o más tofos en la prueba de detección frente a aquellos sin tofos, aunque los tamaños de subgrupos pequeños dificultan la interpretación</p> <p>No hubo asociación aparente entre la elevación de Cr y la función renal basal u otras medicaciones concomitantes. La función renal se mantuvo estable en todos los grupos de tratamiento.</p> <p>Los EA que se adjudicaron como eventos CV en 5.3% (n = 11 pacientes), 3.9% (n = 8 pacientes) y 3.0% (n = 6 pacientes) de solo alopurinol, lesinurad 200 y lesinurad 400 mg respectivamente.</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--

				Elevaciones en Ck > 5 del límite superior de normalidad fueron 5.3%, 2.0% y 3.0% de alopurinol solo, lesinurad 200 mg y lesinurad 400 respectivamente. No hubo cambios notables en los signos vitales.			
--	--	--	--	--	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Saag 2017	<p>Diseño: Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado 12 meses. CLEAR 1</p> <p>Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad del lesinurad en combinación con alopurinol Objetivo 1º: proporción de pacientes que alcanzan niveles de AUs < 6mg/dl en el mes 6. objetivos 2º: la tasa media de ataques de gota que requirieron tratamiento. (meses 7-12) y la proporción de pacientes con resolución completa de 1 o más tofos (tofos >5mm y < 20mm en su diametro mayor localizado en manos, muñ ECA, y/o tobillos/pies) en el mes 12, eventos adversos</p> <p>Periodo de realización:</p>	<p>Número de participantes / grupo: Total: 607 (4 abandonaron antes de recibir medicación del estudio) 603 Lesinurad 200mg: 201 Lesinurad 400mg: 201 Placebo: 201</p> <p>Características de los participantes: Los pacientes recibían dosis estable de alopurinol previo al estudio entre 300mg/día (o al menos 200mg/día en pacientes con ERC moderada) hasta 800mg/día, 8 o más semanas antes del screening. Nivel de AUs > = 6,5mg/dl en el screening y mayor o igual 6mg/dl 7 días antes del inicio. Tenían que haber reportado 2 o más ataques de gota en los 12 meses previos. Fueron predominantemente masculinos (94,0%). y blanco (76.3%), con una media de</p>	<p>Intervención randomización 1:1:1 para recibir lesinurad 200mg, lesinurad 400mg o placebo añadidos al tratamiento previo que recibieran con alopurinol. En el día - 14 se inició tratamiento con colchicina como profilaxis de brote de gota hasta el mes 5.</p> <p>Periodo de seguimiento: 12 meses</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Un total de 150 pacientes. (24.9%) se retiraron durante el estudio, con tasas similares en el grupo que tomó alopurinol solo (24,4%), lesinurad 200 mg más alopurinol (24.9%) y lesinurad 400 mg más alopurinol (25.4%)</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): Las proporciones de pacientes que alcanzan un nivel de AUs < 6.0 mg / dl en el mes 6 fueron 27.9%, 54.2%, y 59.2% en los grupos que tomaron alopurinol solo, lesinurad 200 mg más alopurinol y lesinurad 400 mg más alopurinol, respectivamente. Esto representa una diferencia significativa para cada uno de los grupos que toman lesinurad más alopurinol en comparación con el alopurinol solo (P, 0,0001 para cada comparación) Datos en el subgrupo ERC: Diferencia entre la proporción de pacientes en el grupo de lesinurad 200 y placebo que consiguen niveles de AUs <6mg/dl en el mes 6. En el total de pacientes (N: 402) 0,26 (0,17-0,36) en los pacientes con < 90ml/min (n: 240) 0,20 (0,07-0,32) en los pacientes con TFG < 60ml/min (N: 85) 0,16 (-0,04-0,37)</p> <p>Diferencia entre la proporción de pacientes en el grupo de lesinurad 400mg y placebo que consiguen niveles de AUs <6mg/dl en el mes 6. En el total de</p>	<p>Conclusiones: Lesinurad añadido al alopurinol proporciona beneficio en comparación con el alopurinol solo en la reducción de niveles de AUs y representa una nueva opción de tratamiento. para pacientes que necesitan terapia adicional para disminuir la cantidad de urato. En los análisis de seguridad renal, la incidencia de insuficiencia renal. como EA fue comparable en la dosis de 200 mg de lesinurad más alopurinol y grupos de alopurinol solos, con tasas más altas de</p>	<p>Comentarios la valoración de los datos en erc se hace de un subgrupo de pacientes no se aportan datos directos de seguridad en el grupo de enf renal crónica se muestran los de la cohorte general ya que dicen que por subgrupos no hay diferencias....</p>	1+

	vacíute;o	<p>edad de 6DE de 51.90611.28 años y un índice de masa corporal media 6DE de 34.7766.66 kg / m² (Tabla 1). La población estudiada tuvo, en general, gota sintomática de larga data, con un mean6DETiempo transcurrido desde el diagnóstico de 11.8469.37 años. La media6El nivel basal de AU en suero de DE fue de 6.9461.27 mg / dl. Solamente86 pacientes (14.3%) tenían tofos en la selección y 54 (9.0%) tenía \$ 1 objetivo tophuscaracterísticas clínicas y demográficas fueron similares entre grupos.</p> <p>TFG ≥90 ml/minuto alopurinol solo: 77 (38.3) lesinurad 200mg: 83 (41.3) lesinurad 400mg: 76 (37.8) TFG < 90 ml/minuto alopurinol solo: 123 (61.2) lesinurad 200mg: 117 (58.2) lesinurad 400mg: 124 (61.7) TFG < 60 ml/minute alopurinol solo: 40 (19.9) lesinurad 200mg: 45 (22.4)lesinurad 400mg: 41 (20.4)</p>		<p>pacientes (N: 402) 0,31 (0,22-0,41) en los pacientes con < 90ml/min (n: 247) 0,24 (0,12-0,36) en los pacientes con TFG< 60ml/min (N: 81) 0,21 (0 – 0,42)</p> <p>Efectos adversos:</p> <p>En subgrupos categorizados según la TFG de base, diferencias de tasas de EAs según grupo de tratamiento y de creatinina sérica fueron consistentes con los de la población general del estudio.</p> <p>EAs relacionados con tratamiento grado 3 o 4 ocurrieron en el 6,0%, 10,9% y el 14,4% de los pacientes en los 3 grupos, alopurinol solo, lesinurad 200mg y lesinurad 400mg respectivamente. Se produjo interrupción del tratamiento en 4,0%, 8,0% y 7,0% de los pacientes en los respectivos grupos. Los EA más frecuentes según grupos alopurinol solo, lesinurad 200 y lesinurad 400 fueron infección del tracto respiratorio superior (5,5%, 10,9% y 9,0%), aumento de CPK (2.5%, 4.5% y 8.0%), sinusitis (2.0%, 4,5% y 6,0%), aumento de los niveles de creatinina en sangre (1,0%, 3.5% y 7.0%) y dolor de cabeza (2.5%, 3.5% y 6.0%).</p> <p>los mas frecuentes de grado 3 o 4 en los respectivos grupos fueron gripe (0%, 1.5% y 1.0%) e infarto agudo de miocardio (0%, 0,5% y 1,5%).</p> <p>Los eventos adversos graves ocurren en más de 1 paciente en cualquier grupo de tratamiento incluido el accidente cerebrovascular (2 pacientes) en los que tomaron Alopurinol solo, enfermedad arterial coronaria (2 pacientes)</p>	lesinurad 400 mg más alopurinol.		
--	------------------	--	--	---	----------------------------------	--	--

				<p>en pacientes de lesinurad 200 mg más alopurinol e IAM (3 pacientes) insuficiencia cardiaca congestiva (2 pacientes) en los que tomaron lesinurad 400 mg además de alopurinol. Una muerte por parada cardíaca en el grupo de lesinurad 200 mg más alopurinol. TEAEs relacionados con la afectación renal ocurrieron en 3.5%, 4.0% y 10.0% del grupo alopurinol, lesinurad 200 mg y lesinurad 400 mg respectivamente. Entre los EA relacionados con la afectación renal lo más común en estos grupos respectivos fue el aumento de los niveles de creatinina en sangre (1,0%, 3,5% y 7,0%), aumento de los niveles de nitrógeno ureico en sangre (1,0%, 1,0%, y 1,5%), e insuficiencia renal (1,5%, 0,5% y 1,5%). Un evento grave relacionado con el riñón (insuficiencia renal) se informó en 1 paciente (0,5%) en lesinurad 400 mg más alopurinol. Se informaron cálculos renales en 2.0%, 1.0%, y el 2,5% de los pacientes, respectivamente. Elevaciones de creatinina sérica ≥ 1.5 veces más de la basal ocurrió en 1.0% 6.0% y 15,9% de los pacientes en los grupos que toman alopurinol solo, lesinurad 200 mg más alopurinol y lesinurad 400 mg más alopurinol, respectivamente. Tales elevaciones fueron transitoria y reversibles en la mayoría de los casos durante el estudio, y la mayoría había resuelto al momento de la próxima evaluación.</p> <p>La función renal se mantuvo estable durante el estudio a través de los grupos de tratamiento. Media \pm DE cambios aclaramiento de creatinina estimado en grupo de alopurinol solo,</p>			
--	--	--	--	---	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
				<p>lesinurad 200 mg más alopurinol y lesinurad 400 mg respectivamente, fueron 3.07 ± 10.54, -0.53 ± 10.98 y -3.5 ± 12.14 ml / minuto desde basal a la última visita en tratamiento y fueron 2.15 ± 8.34, 3.26 ± 10.69 y 2.32 ± 10.12 ml / minuto desde el inicio hasta la última visita fuera de tratamiento.</p> <p>Análisis de seguridad cardiovascular. eventos de CV en 3.5%, 4.5% y 4,0%, respectivamente, de los que toman alopurinol solo, lesinurad 200 mg más alopurinol y lesinurad 400 mg más alopurinol. elevación > 5 veces el límite superior de normalidad de CPK ocurrió en 3.5%, 5,5% y 3,0%, respectivamente, en los que toman alopurinol solo, lesinurad 200 mg más alopurinol y lesinurad 400 mg más alopurinol. No hubo cambios notables en Signos vitales desde el inicio en cualquier grupo durante el estudio.</p>			
Kumar et al 2005	<p>Diseño: serie de casos</p> <p>Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de la benzbromarona en pacientes con insuficiencia renal y gota tofácea grave (a pesar de recibir dosis optima de terapia convencional)</p> <p>Periodo de realización:</p>	<p>Número de participantes / grupo: Incluye 6 pacientes</p> <p>Características participantes: Pacientes con gota de difícil de control a pesar de la optimización de tratamiento y dieta Fueron excluidos si tenían alteraciones en pruebas de función hepática, o no pudieron cumplir el tratamiento y</p>	<p>Intervención: Todos los pacientes recibieron benzbromarona se inició a 50 mg diarios durante el primer mes y la dosis se elevó a 100mg al día. Todos los pacientes continuaron tomando sus medicamentos habituales, incluyendo alopurinol y colchicina. Los pacientes fueron monitoreados con hemograma completo pruebas de función renal y hepáticas quincenalmente el primer mes y mensual desde entonces hasta completar el año de estudio Los</p>	<p>Resultados: Todos los pacientes toleraron bien la benzbromarona. No hubo EA importantes Las pruebas de función hepática se mantuvieron normales en todos los pacientes y se mantuvo la creatinina sérica estable. Los niveles de AUs disminuyeron en todos los pacientes excepto uno que no tuvo adherencia al tratamiento. Posteriormente perdió seguimiento. El nivel promedio de ácido úrico 1 año después del tratamiento con benzbromarona fue de $0,46$ mmol / L (rango 0.25?0.73mmol / L). La frecuencia</p>	<p>Conclusiones: La benzbromarona es eficaz para reducir los niveles de ácido úrico y para reducir el número de ataques agudos de gota en pacientes que han fallado el tratamiento con alopurinol</p>	<p>Comentarios: Incluye muy pocos pacientes, no especifica el estadio de ERC</p>	Baja

	<p>Junio 2003 y junio 2004 Nueva Zelanda</p>	<p>control analítico. Todos tenían tofos, insuficiencia renal y mala respuesta al tratamiento con alopurinol. Los pacientes eran 3 samoanos, 2 maoríes y 1 indio asiático. Su edad promedio fue de 48,5 años (rango 38-64 años). A cinco de los 6 pacientes se les midió la tasa de excreción de urato en orina de 24 horas, y los resultados estuvieron dentro de los rangos normales (2 a 5 mmol / día). Todos los pacientes recibían las dosis óptimas de alopurinol y los niveles promedio de ácido úrico (1 año antes de tratamiento con benzbromarona) fueron 0.61 mmol / L (rango 0.51-0.74 mmol / L). El aclaramiento de creatinina estaba reducido en todos los pacientes con un promedio de aclaramiento de creatinina de 0,71 ml / segundo. (42.6ml/min)</p>	<p>niveles de AUs se verificaron mensualmente durante 3 meses y luego una vez cada 3 meses El aclaramiento de creatinina se calculó utilizando la fórmula de Cocroft-Gault. Se recogieron los eventos adversos y los ataques de gota.</p> <p>Periodo de seguimiento: 1 año</p> <p>Número de pérdidas: vac&iacuteco</p>	<p>de ataques agudos de gota se redujo en todos los pacientes. La media del número de ataques agudos se redujo de 16 (8-20) a 7,3 (1-16); p=0,01. Los tamaños de tofos gotosos no se midieron en serie, pero un paciente informó desaparición de los tofos de sus pies y reducción del tamaño de los tofos en las manos. Otros pacientes reportaron reducción en el tamaño de sus tofos. Un paciente murió a causa de una grave pérdida de sangre como resultado de una hemorragia arterial de tofo ulcerado.</p>			
--	--	---	--	---	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Bleyer et al 2015	<p>Diseño: Ensayo clínico en fase 1, abierto, dosis única, un único brazo de tratamiento</p> <p>Objetivos: El objetivo principal fue evaluar la farmacocinética de pegloticasa después de una dosis en pacientes con ERC estadio 5, que luego se sometieron a 2 sesiones de hemodiálisis. El objetivo secundario fue evaluar el efecto de pegloticasa en los niveles de AUs antes, Interdiálisis, y después de la segunda sesión de hemodiálisis. Los puntos finales de seguridad incluyeron la incidencia de eventos adversos. (AE) durante 4 días después de la infusión de pegloticasa,</p> <p>Periodo de realización:</p>	<p>Número de participantes / grupo: Total de 12 sujetos</p> <p>Características de los participantes: 12 sujetos consentidos de 18 a 75 años con un índice de masa corporal entre 18,5 y <45 kg m² fueron inscritos. Pacientes tenían ERC en estadio 5 con un mínimo o ningún residuo de función renal y estables en hemodiálisis (3 veces por semana). Fueron criterio de exclusión condición médica o quirúrgica (activo o crónico) que pueda interferir con absorción de drogas, distribución, metabolismo, o excreción, o cualquier otra condición que podría poner al sujeto en riesgo, como deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, insuficiencia cardíaca congestiva no</p>	<p>Intervención grupo experimental: Los sujetos fueron examinados 4 semanas previas a la dosificación (día 1) y se mantuvo en el centro del estudio desde el día -1 hasta 4 días después de la dosis. Se administró una dosis única de 8 mg de pegloticasa. Se inicia una infusión intravenosa de 2 horas (hora 0) ≈ 3 horas antes del inicio programado hemodiálisis Sujetos sometidos diálisis en los días 1 y 4, todos recibieron antihistamínicos profilácticos y corticosteroides antes de la infusión de pegloticasa como se describió previamente</p> <p>Intervención grupo control: vacío</p> <p>Periodo de seguimiento: vacío</p> <p>Pérdidas post aleatorización: vacío</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): LAS concentraciones de pegloticasa en suero, aumentaron constantemente desde el inicio hasta 2 horas (final de la infusión) y continuó aumentando hasta 6 horas después de la dosis (durante la hemodiálisis). En general, la concentración de pegloticasa no se vio afectada. Por la primera sesión de hemodiálisis y se mantuvo estable tras una segunda hemodiálisis.</p> <p>La media del AUs basal fue de 5,98 mg / dL. Hubo una disminución constante y rápida de la media. Niveles de AUS desde antes de la dosis a las dos horas después a las 3 horas después de la dosis, no hubo ácido urico detectable en suero y esta observación persistió hasta la última muestra a las 72 horas tras la dosis.</p> <p>Evaluaciones de seguridad En total, 4 de los 12 sujetos experimentados sufrieron 9 EAs. Una EA, dolor de cabeza, fue posiblemente relacionado con el estudio. Ningún EA fue considerado de naturaleza severa y una mayoría de EA fueron leves (n = 7). Cuatro trastornos del sistema nervioso, incluyendo dolor de cabeza y empeoramiento de síndrome de piernas inquietas en 1 sujeto, dolor de cabeza en 1 sujeto y mareos en otro paciente. Cambios en los signos vitales basales fueron mínimas y no clínicamente significativas, y ninguno fue reportado como EA en ninguno de los sujetos. Tampoco hubo cambios clínicamente significativos en los valores de laboratorio</p>	<p>Conclusiones: la pegloticasa está bien tolerada como una dosis única en sujetos sin gota sometida a hemodiálisis, y la macromolécula No se retiró con diálisis.</p>	<p>Comentarios: Se trata de un estudio en que se excluyen pacientes con gota, es de una única dosis, lo que hace difícil valorar efectos secundarios como la inmunogenicidad, además incluye pocos pacientes.</p>	1-

		<p>controlada, HTA maligna mal controlada, alteración en la conducción cardíaca gota crónica refractaria.</p> <p>Edad Media (\pm DE) fue de $44 \pm 8,7$ años, 7 sujetos varones y 8 sujetos fueron afroamericanos.</p> <p>El índice de masa corporal promedio fue 28.6 ± 6.1 kg / m².</p> <p>Nivel base de creatinina fue de 8.33 ± 2.33 mg / dL</p> <p>Hipertensión y La deficiencia de hierro se informó en 11 sujetos.</p> <p>La media de hemodiálisis fue de 6,4 años.</p> <p>y 2 sujetos tuvieron un trasplante renal previo.</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Yood et al 2014	<p>Diseño: Análisis post hoc de subgrupo de pacientes con ERC estadio 3 y 4 de 2 ensayos clínicos fase 3 aleatorizados doble ciego controlados, (datos analizados retrospectivamente de los pacientes que entraron en el estudio abierto de extensión)</p> <p>Objetivos: Determinar los efectos de la pegloticasa en la función renal en pacientes con ERC estadios 3 y 4 así como los efectos de la disfunción renal en la eficacia y seguridad de la pegloticasa. objetivo 1º: TFGe (según MDRD) a los 6 meses En los ensayos fase 3 el obj 1º fue alcanzar un AUs < 6mg/dl</p> <p>Periodo de realización: Junio 2006 y octubre 2007 (los</p>	<p>Número de participantes / grupo: 103 (49%) tenían ERC en estadio 3 (n = 80) o 4 (n = 23); no ERC etapa 5 por exclusión de protocolo. 42/103 (41%) recibieron pegloticasa 8 mg cada 2 semanas, 41 pacientes (40%) recibieron pegloticasa 8 mg cada 4 semanas, y 20 pacientes (19%) recibieron placebo.</p> <p>Características de los participantes: Las características basales fueron comparables en todos los estadios 3 y 4 de ERC para cada uno de los 3 brazos del estudio. Para la cohorte completa de la etapa 3/4 de la ERC, la edad media fue 61.7 años, 71% eran hombres, 67% eran blancos y 18% eran negro o afroamericano. La TFGe media en la selección fue 40.4 ml / min / 1.73 m2 y 40.1 ml / min / 1.73 m2 en el grupo de pegloticasa quincenal y mensual respectivamente, versus 43.3 ml / min / 1.73 m2 en el brazo de placebo (P = 0.6). Para la población de ECA completa (n = 212) la edad media fue 55.4 años, 81.6% hombres, 67.5% blancos y 13% eran negros De los 103</p>	<p>Intervención grupo experimental: Los pacientes en los ECA se asignaron en una proporción de 2: 2: 1 para recibir infusiones intravenosas de pegloticasa 8 mg cada 2 semanas, pegloticasa 8 mg cada 4 semanas (alternando con placebo para mantener el cegamiento), o placebo durante 24 semanas. Después de completar el estudio, a los sujetos se les dio la opción de tratamiento activo continuo por hasta 2,5 años (estudio de extensión abierto). eTFGe se calculó en semana 0 y en semanas 7, 13, 19 y 25 post-aleatorización. Para pacientes que participaron en el estudio de extensión, la TFG se estimó en las semanas 13, 25, 37, 53, 65, 77, 89 y 101 después del inicio de tratamiento en la fase de tratamiento abierto.</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): La TFGe media se mantuvo constante en los 3 brazos durante la fase de tratamiento aleatorizado de 25 semanas El cambio en la eTFGe no fue afectado diferencialmente por el tratamiento (Tratamiento × interacción de tiempo: P = 0.277), independiente de edad, sexo y raza / etnia. No se detectaron diferencias en las tasas de respuesta al tratamiento con pegloticasa por etapa de la ERC. Los porcentajes de respondedores en subgrupos con ERC estadio 1, estadio 2, estadio 3 y estadio 4 fueron 32%, 23%, 35% y 39%, respectivamente, (P = 0,3). Las personas que respondieron tuvieron una eTFGe media inferior estadísticamente significativa en comparación con los no respondedores al inicio del estudio (59,1 ± 25,3 ml / min / 1.73 m2 versus 63.3 ± 24.6 ml / min / 1.73 m2) y en 6 meses (61.5 ± 24.6 ml / min / 1.73 m2 versus 63.8 ± 25,1 ml / min / 1,73 m2; P = 0,026). Datos del estudio de extensión: TFG media (± DE) en la semana 1 del estudio abierto (después de una brecha en la terapia entre los ensayos) fue de 41.9 ± 14.0 ml / min / 1.73 m2 para pacientes que recibieron pegloticasa 8 mg cada 2 semanas y 45,3 ± 12,4 ml / min / 1,73 m2 para pacientes que recibieron 8 mg de pegloticasa cada 4 semanas (P = 0.299). La duración media total del tratamiento (± DE) (a partir de la aleatorización del ECA) fue similar entre grupo pegloticasa 8 mg cada 2 semanas y pegloticasa 8 mg cada 4 semanas (88 ± 33 semanas [rango, 8-123 semanas] versus 84 ± 33 semanas [rango, 12-123 semanas], respectivamente, P = 0.7). La TFG media (± DE) en la semana 101 en el estudio abierto fue 46.0 ± 13.3 ml / min / 1.73 m2 en pacientes que reciben pegloticasa quincenalmente en comparación con 40.6 ± 14.9 ml / min / 1.73 m2 en pacientes que reciben pegloticasa mensualmente (p = 0,3). No se detectó cambio en TFG con respecto al tiempo. (Tratamiento × interacción de tiempo: P = 0.9), independiente de edad, sexo y raza / etnia.</p>	<p>Conclusiones: El tratamiento con pegloticasa no afecta la TFG en pacientes con ERC y la respuesta a pegloticasa es independiente de la etapa de la ERC.</p>	<p>Comentarios:</p>	1+

	ensayos fase 3) en EEUU	pacientes con ERC en estadio 3 o 4 en los ECA, 76 (74%) participaron en el estudio extension abierto, 43 (58%) recibieron pegloticasa 8 mg cada 2 semanas y 31 (42%) recibieron pegloticasa 8 mg cada 4 semanas. No hay diferencia estadísticamente significativa entre grupos. La edad media fue de 62 años, el 65% de los pacientes eran hombres, y el 70% de los pacientes eran blancos.		<p>Efectos adversos:</p> <p>En la población completa de los ECA los brotes de gota y reacciones de infusión fueron los 2 eventos adversos más comunes. Análisis de subgrupos múltiples de los ECA han confirmado este hallazgo. No hubo diferencias en la seguridad de pegloticasa en función del estadio de ERC.</p>			
--	-------------------------	---	--	--	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Shelmandine et al 2009</p>	<p>Diseño: Serie de casos, piloto prospectivo abierto</p> <p>Objetivos: Explorar efectos sobre los niveles de lípidos (marcadores comunes del síndrome metabólico) al disminuir los niveles de ácido úrico en pacientes con enfermedad renal crónica terminal mediante uso alopurinol Objetivo primario: diferencia en lípidos y AUs</p>	<p>Número de participantes / grupo: 12 pacientes</p> <p>Características participantes: Los 12 pacientes recibían hemodiálisis crónica, se les ofreció participar. Los participantes del estudio fueron 66% (n = 8) hombres, 33% (n = 4) mujeres y mayores de 18 años. La edad media de los participantes fue de 45.8 ± 13.6 años. El tiempo promedio empleado en diálisis fue de 11.504 (± 1.5 DE) horas por semana. La causa primaria de ERC terminal, fue enfermedad renal hipertensiva no especificada para cinco pacientes; diabetes tipo II sin complicaciones para tres</p>	<p>Intervención: Prescripción de alopurinol 300 mg diarios por su médico tratante y fueron seguidos prospectivamente durante tres meses. Pacientes que recibían tratamientos que podrían ser variables de confusión (estatinas, niacina, fibratos, aceite de pescado y clorhidrato de sevelamer (Renalgel)) continuaron con sus tratamientos basados en la aprobación del médico durante la duración del estudio. Además, todos los pacientes consumieron suplementos vitamínicos.</p>	<p>Resultados: Cambios medios en el colesterol LDL (p = 0.04), los triglicéridos (p = 0.01) y el ácido úrico (p <0.01) fueron estadísticamente significativo. Los niveles medios de SUA (mg / dL) disminuyeron significativamente en los participantes desde el inicio (-3.53 [± 2.40], p <0.01). Se observaron aumentos en el colesterol HDL en seis (50%) de los pacientes (p = 0,42). La disminución en el colesterol total fue observada en siete (58%) pacientes (p = 0,63); seis pacientes (50%) había disminuido el LDL (p = 0,91) y seis (50%) informó un aumento en el tamaño de LDL (p = 0,75).</p>	<p>Conclusiones: El demostró cambios significativos en el colesterol LDL con tendencias positivas en HDL y colesterol total y en los niveles de ácido úrico</p>	<p>Comentarios: Poco periodo de tiempo, no tienen grupo comparador y pequeño tamaño muestral</p>	3

	entre basal y 3 meses. Periodo de realización: vacío	pacientes; diabetes tipo II con manifestaciones renales para uno paciente; complicaciones del trasplante de riñón para uno paciente; y otros trastornos renales para un paciente. Todos los pacientes presentaron síntomas de gota y fueron tratados con alopurinol para disminuir los niveles de AUs.	Periodo de seguimiento: 3 meses Número de pérdidas:				
--	--	--	---	--	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	EXPOSICIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Perez-Ruiz et al 2003	<p>Diseño: Cohortes retrospectivo</p> <p>Objetivos: Evaluar los efectos del tratamiento hipouricemiante con alopurinol y benzodiarona en un grupo de pacientes con trasplante renal.</p> <p>Periodo de realización: 1979-1998</p>	<p>Número de participantes / grupo: N total: 279 (cumplían criterios de inclusion) 289 cursos de tratamiento. Grupo de pacientes con alopurinol: 100 Grupo de pacientes con benzodiarona: 89</p> <p>Características cohortes La edad promedio al momento del trasplante fue de 43.7 ±12.8 años y 187/279 (67.3%) de los sujetos eran varones. Edad y género no fueron diferentes en los dos grupos de tratamiento. 11 pacientes (4%) habían sufrido ataques de gota antes del trasplante y 8 (3,2%) desarrollaron gota después del trasplante. Al inicio del tratamiento hipouricemiante, 76/289 (27.3%) recibían diuréticos. Tratamiento inmunosupresor (diferente a los corticoides) incluyó: CSA 100 (34.6%), AZA 5 (1.7%), CSA más AZA 142 (49.1%), micofenolato mofetilo más CSA39 (13,5%) y tacrolimus 3 (1%). Así, 281/289 (97.2%) cursos de tratamiento se iniciaron mientras estaban en tratamiento con CSA. El seguimiento medio fue de 38.6 ± 18.4 meses (rango: 12± 96). El número medio de controles analíticos registrados durante el seguimiento fue de 6.3± 2.8 (rango: 2-14). La TGS media al inicio del tratamiento fue de 60.4 ±23.7 ml/min/1.73 m2.</p>	<p>Factor de exposición: Tratamiento hipouricemiante con alopurinol o benzodiarona. Los pacientes en AZA recibieron benzodiarona para evitar la toxicidad asociada al uso concomitante de alopurinol. Dosis media de alopurinol fue de 185± 60 mg/día y al corregir por aclaramiento de crea de 376± 204 mg/día. La dosis media de benzodiarona durante todo el período de seguimiento fue 73 ±11 mg/día.</p> <p>Tipo de Comparación: Los datos analíticos de sangre y orina recogidos basalmente (último análisis previo al inicio del tratamiento) y después durante el seguimiento a los 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42 y 48 meses y después una vez cada año Se compararon los niveles AUs y creatinina, así como ácido úrico urinario y creatinina en orina de 24 h. También el aclaramiento de creatinina y aclaramiento de ácido úrico (FEur) la excreción fraccionada del ácido úrico (FEur).</p> <p>Periodo de seguimiento: 4 años. No se muestran resultados a cinco años por la disminución del número de pacientes.</p> <p>Perdidas: nº / grupo: Tasa de abandono alopurinol: 11% (10/89) y benzodiarona 8% (p= 0,672) Grupo alopurinol abandonaron 11 pacientes por resolución de la hiperuricemia al suspender el tratamiento diurético. 7 pasaron al grupo de benzodiarona por no conseguirse control de hiperuricemia. 3 por efectos secundarios (pancitopenia, hepatitis, fiebre) Grupo benzodiarona: 7 pacientes resolución de la hiperuricemia al suspender el tratamiento diurético. 2 pacientes por hipotiroidismo, 15 por no eficacia y 4 de ellos pasaron al grupo de alopurinol (11 no por encontrarse en tratamiento con aza)</p>	<p>Resultados: Hubo reducciones en el ácido úrico sérico en cada control respecto a los valores de referencia durante los primeros 2 años, pero después no hubo diferencias en la reducción de Sur durante seguimiento, salvo al comparar la benzodiarona a dosis > 75mg/día que redujo más los niveles de ácido urico que la dosis más baja de benzodiarona. El aclaramiento de creatinina no cambió significativamente en comparación con la determinación basal en cualquier grupo. El aclaramiento de ac urico y la FEur no se alteraron en pacientes con alopurinol pero tuvo un aumento de 2 a 3 veces en pacientes tratado con benzodiarona (datos no mostrados).</p>	<p>Conclusiones: En esta serie, tanto alopurinol como benzodiarona fueron útiles para el control de la hiperuricemia en pacientes con trasplante renal funcionante, y la tasa de efectos secundarios fue baja en ambos grupos de tratamiento. ambosEl alopurinol y la benzodiarona son útiles para tratarHiperuricemia en receptores de trasplante renal tratados.con CSA, la dosis completa de benzodiarona parece funcionar mejor que el alopurinol</p>	<p>Comentarios: La mayoría de los pacientes que reciben tratamiento es debido a una hiperuricemia mantenida (no por diagnóstico de gota) No se exponen los resultados por grupos.</p>	3

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS
Liu et al 2017	<p>Diseño: Estudio caso control</p> <p>Objetivos: Probar la hipótesis de que la presencia de ERC esta asociada con mayor riesgo de complicaciones musculares en pacientes que usan febuxostat. Definieron las complicaciones musculares: miositis referido a los síntomas musculares con elevación de CK entre 3 y 5 veces el límite superior de la normalidad, rabdomiolisis referido como síntomas musculares con elevación de Ck mas de 10 veces el límite superior de la normalidad. Miopatía termino que engloba a la miositis y rabdomiolisis en este estudio</p> <p>Localización y periodo de realización: Febrero 2014 a enero 2016 Taiwán</p>	<p>Población: Pacientes con diagnóstico de hiperuricemia y gota con TFG < 45ml/min o aquellos con fallo para alcanzar AUs < 6mg/dl con agentes uricosuricos. Se incluyeron pacientes tratados con febuxostat mas de un mes ERC se definió por TFG estimada < 60mg/min incluyendo diálisis.</p>	<p>N casos y controles: Total, 1332Casos 41 Controles 1291</p> <p>Criterios casos: Pacientes en tratamiento con febuxostat con aparición de complicaciones musculares. Definidas como: miositis referido a los síntomas musculares con elevación de CK entre 3 y 5 veces el límite superior de la normalidad, rabdomiolisis referido como síntomas musculares con elevación de Ck mas de 10 veces el límite superior de la normalidad. Miopatía termino que engloba a la miositis y rabdomiolisis en este estudio</p> <p>Criterios controles: Pacientes en tratamiento con febuxostat que no desarrollaron miopatía</p> <p>Exposición casos:</p> <p>Exposición controles:</p>	<p>Entre 1332 pacientes, la duración media del uso de febuxostat fue de 224 días (percentiles 25, 75: 86, 441,5 días) y se identificó que 41 pacientes tenían miopatía después del inicio del uso de febuxostat. De los participantes del estudio, 1222 (91,7%) pacientes tenían ERC, y la TFG estimada media fue de 20,8 ml / min por 1,73 m2 (percentiles 25, 75: 9,0, 35,4 ml / min por 1,73 m2). Todos los pacientes con miopatía tenían ERC, y la tasa de incidencia de miopatía fue de 0.013 (IC del 95%, 0.01 a 0.02) eventos por 100 días-paciente en pacientes con ERC. la dosis diaria de febuxostat no se asoció con la miopatía; la dosis prescrita varió de 40 a 80 mg diarios en la gran mayoría de los pacientes (mediana: 75,1 mg diarios; 10% a 90% de los cuantiles: 33,3?86,2 mg diarios). La edad, el sexo, el porcentaje de DM, hipertensión, uso de estatina o fibrato, el nivel sérico de ácido úrico, el colesterol total y la dosis diaria de febuxostat fueron similares en pacientes con y sin miopatía. Los pacientes con miopatía mostraron un porcentaje significativamente mayor de CKD, un porcentaje significativamente mayor de enfermedad renal terminal, un nivel más alto de creatinina sérica y una TFG estimada menor que aquellos sin miopatía. De 41 pacientes con miopatía, 37 tenían miositis y 4 rabdomiolisis. La miopatía se resolvió en 17 pacientes con retirada del tratamiento y 8 pacientes que continuaron con el tratamiento con febuxostat. Entre los predictores evaluados, el análisis multivariante mostró que solo el TFG estimada más bajo se asoció significativamente con la miopatía en los usuarios de febuxostat. La OR del tercil más pequeño de TFG estimada con respecto al tercil más alto fue de 4.21 (intervalo de confianza del 95%, 1.7 a 10.43). Este hallazgo se mantuvo consistente entre los subgrupos estratificados por edad, sexo, diabetes, enfermedad arterial coronaria y uso de estatinas o fibrato.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	EXPOSICIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS
Keller et al 2018	<p>Diseño: estudio de cohorte</p> <p>Objetivos: examinar asociaciones de raza / etnicidad y otros posibles factores de riesgo de reacciones cutáneas adversas graves (síndrome de hipersensibilidad alopurinol, que se manifiesta como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN). Objetivo primario: casos incidentes de hospitalizados por reacciones cutáneas graves asociadas al alopurinol ocurriendo dentro de los primeros 3 meses después de llenar la primera prescripción de alopurinol y seguido por la interrupción de la droga después del episodio. El riesgo de mortalidad definida como muerte dentro de los 2 meses de la fecha de hospitalización</p> <p>Periodo de realización: 1999-2012</p>	<p>Número de participantes / grupo: 400 401 pacientes que inician alopurinol</p> <p>Características cohorte expuesta: 62% de los iniciadores de alopurinol eran blancos, el 53% eran hombres y el 52% eran menores de 60 años. 5% de los iniciadores tenían ERC al inicio y el 61% recibió al inicio una dosis inicial mayor a 100 mg / día.</p> <p>Características cohorte no expuesta:</p>	<p>Factor de exposición: Se usan datos de Medicaid de los Estados Unidos para identificar usuarios nuevos alopurinol entre 1999 y 2012. Examinan el riesgo de reacción cutánea grave asociada a alopurinol hospitalizados de acuerdo raza / etnicidad y supuestos factores de riesgo y calculan riesgos relativos (RR). siguen a los pacientes desde la iniciación alopurinol hasta: (1) hospitalización por una reacción adversa cutánea grave, (2) el final de la elegibilidad para Medicaid, (3) el final del período de estudio o (4) la muerte, lo que ocurra primero</p> <p>Tipo de Comparación:</p> <p>Periodo de seguimiento:</p> <p>Perdidas: nº / grupo:</p>	<p>Resultados: Entre los iniciadores de alopurinol, 203 casos de reacción cutánea grave hospitalizados. El riesgo de los hospitalizados fue aparente dentro de los 10 días del inicio del alopurinol, alcanzó su punto máximo al 1 mes después de la iniciación, y disminuyó progresivamente a partir de entonces, llegando a su punto más bajo al final del tercer mes. La duración promedio de una hospitalización fue de 9.6 días, y 43 pacientes (21%) fallecieron. En el análisis multivariante RRs entre negros y asiáticos en comparación con los blancos y los hispanos fueron 3.00 (IC del 95%: 2.18 a 4.14) y 3.03 (IC del 95%: 1,72 a 5,34), respectivamente. El RR ajustado de hospitalizados fue de 6.68 (95% IC 4,37 a 10,22) entre nativos de Hawai/ islas del Pacífico. Después de ajustar la edad como una variable continua, estos RR permanecieron igual de grandes. Finalmente, no hubo efecto del subgrupo según la presencia de gota (p para la interacción = 0.36) Todas las covariables que fueron estadísticamente significativas en el ajuste por edad y los análisis ajustados por sexo permanecieron asociados independientemente con el riesgo de hospitalización en el análisis multivariante se incluye el sexo femenino (RR ajustado a multivariables, 2,49; IC del 95%: 1,83 a 3,38), edad 60 años (multivariable ajustado RR, 1,66; IC del 95%: 1,23 a 2,24), ERC (RR multivariable ajustado, 2,33; IC del 95%: 1,44 a 3,77) y alopurinol inicial dosis > 100 mg / día (RR ajustado a múltiples variables, 1,85; IC del 95% 1,36 a 2,51). También examinamos el riesgo de hospitalización de acuerdo con raza / origen étnico combinado con estado de ERC y dosis de alopurinol inicial. Pacientes con ERC de una raza / etnia de alto riesgo que recibieron una dosis inicial de alopurinol > 100 mg / día tuvieron más un riesgo nueve veces mayor de hospitalización por reacción cutánea grave asociada a alopurinol en comparación con los pacientes sin ERC de una raza / etnia de bajo riesgo que recibieron una dosis inicial de alopurinol \geq 100 mg / día (multivariable ajustada RR, 4,37; IC del 95%: 2,27 a 8,42).</p>	<p>Conclusiones: En este estudio se observan variaciones sustanciales en la incidencia de hospitalizados por reacciones cutáneas graves asociadas al uso de alopurinol, según raza / etnia. Negros, asiáticos y los hawaianos nativos / isleños del Pacífico tenían un riesgo 3 a 6 veces mayor en comparación con los blancos y los hispanos. Estas asociaciones persistieron de manera similar después de ajustar por edad, sexo, presencia de ERC y la dosis inicial de alopurinol > 100 mg al día, todo lo cual también se encontró asociado de forma independiente con el riesgo de hospitalización. Sin embargo, la presencia de gota o leal uso de diuréticos no se asoció significativamente con este riesgo.</p>	<p>Comentarios: Los datos se obtienen de un registro no de forma directa de facultativos. Es un pequeño porcentaje el que tiene ERC en el momento basal. No especifican que porcentaje de pacientes tiene diagnóstico de gota como indicación del alopurinol</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Chung et al 2015	<p>Diseño: estudio caso control</p> <p>Objetivos: investigar la relación de la dosis de alopurinol, función renal, niveles plasmáticos de oxipurinol y granulisina y el pronóstico (severidad y mortalidad) en caso de reacciones cutáneas adversas graves asociadas al alopurinol. Incluye síndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) síndrome de Steven-Johnson y necrosis epidérmica tóxica.</p> <p>Periodo de realización: Periodo de realización de 2007-2012 en Taiwán.</p> <p>Factor de riesgo: Exposición al tratamiento con alopurinol en todos los pacientes. Se recogen datos de edad, peso, consumo de alcohol, uso de diuréticos, gota, hiperuricemia, dosis y tiempo de exposición al alopurinol, función renal basal. (obtenida en el momento o antes de</p>	<p>Número de participantes / grupo: casos: 48 controles 138</p> <p>Criterios de caso: Pacientes en tratamiento con alopurinol al que se le pueda atribuir la aparición de reacciones cutáneas graves adversas. Incluye síndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) síndrome de Steven-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) Los pacientes incluidos tienen diagnóstico de al menos dos dermatólogos. Solo se incluyen casos probables o definitivos</p> <p>Características casos: Los pacientes con reacciones al alopurinol fueron ligeramente mayores que los controles (p = 0.047). La altura física y el peso, el hábito del alcohol, el uso de diuréticos y antecedentes de alergia a fármacos como antiinflamatorios no esteroideos o antibióticos no mostró diferencia entre casos y controles. Las mujeres mostraron un riesgo 6,94 veces mayor de reacciones que los controles (IC del 95%: 3.2 a 15.1, p</p> <p>Criterios de controles:</p>	<p>Resultados: La TFG estimada de referencia de los pacientes con reacción cutánea severa fue significativamente más baja que el de los controles tolerantes (RCS: 34.0 ± 29.0 vs controles: 67.5 ± 32.4 mL / min / 1.73 m2, p <0.001) Insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml / min / 1,73 m2) se detectó en el 60% (29/48) de los casos, pero solo en el 15.9% (22 / 138) de controles, que mostraron un riesgo 8.0 veces mayor para la RSC por alopurinol (IC del 95%: 3.9 a 16.8) (p <0.001) Los valores de dosificación inicial / TFGe aumentaron significativamente en alopurinol-RCS (8.2 ± 7.6 mg / ml / min) comparado con los controles (2,7 ± 3,3 mg / mL / min) (p <0,001)</p> <p>En los sujetos con insuficiencia renal, no hubo diferencias significativas en los valores de dosis inicial / TFGe entre Alopurinol-RCS y controles tolerantes. Utilizando factores significativos como la edad, el género, la presencia de comorbilidad de la gota o insuficiencia renal, que se encuentra en el análisis univariado, se realiza un modelo de análisis multivariante de regresión logística donde se identificó la insuficiencia renal como un factor de riesgo independiente para la RCS por alopurinol OR (IC 95%) 5.64 (2.46 a 12.9), p <0.001).</p> <p>Encontramos que el uso de diuréticos no aumentó significativamente el nivel de oxipurinol plasmático, en los pacientes controles con insuficiencia renal (p = 0,077) Entre 26 pacientes con alopurinol-SJS / TEN, 11 pacientes con eTFG ≥30 todos sobrevivieron, mientras que 10 de 15 pacientes (67%) con insuficiencia renal grave murieron revelando que La insuficiencia renal se asoció significativamente con la mortalidad. (p<0.001)</p> <p>Entre los 22 pacientes con síndrome DRESS, 8 pacientes con eTFG ≥30 lograron remisión</p>	<p>Conclusiones: Este estudio demostró que el oxipurinol plasmático, las concentraciones de granulisina e insuficiencia renal se correlacionaban con el pronóstico de reacciones cutáneas severas asociadas al alopurinol</p>	<p>Comentarios: No todos los pacientes incluidos son gotosos. La población no es similar a la caucásica.</p>	<p>Moderada</p> <p>2+</p>

	empezar el tratamiento con alopurinol) Se determinaron HLAB 58:01, las concentraciones de oxipurinol y granulísina	pacientes en tratamiento con alopurinol sin reacción cutánea (debían de llevar mas de 6 meses con el tratamietno con alopurinol con buena tolerancia	dentro de un promedio de 57.6 días, pero los 14 pacientes restantes con insuficiencia renal severa precisaron mayor duración (promedio 113 días) para completar la remisión, lo que indica que la insuficiencia renal fue asociada al mal pronóstico de síndrome dress en el contexto de toma de alopurinol (p = 0.011)			
--	--	--	---	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Yang et al 2015	<p>Diseño: Estudio retrospectivo de población a nivel nacional.</p> <p>Objetivos: Investigar la incidencia, factores de riesgo y mortalidad asociados a hipersensibilidad asociada al uso de alopurinol en nuevos usuarios</p> <p>Periodo de realización: 1 enero 2005 al 31 de diciembre 2011. Taiwan</p>	<p>Número de participantes / grupo: Entre 1613719 de pacientes que recibieron alopurinol. 495 863 fueron identificados como nuevos usuarios.</p> <p>Características participantes: La población fue seleccionada utilizando datos de la base de datos de investigación de seguros de salud nacional de Taiwán, que incluye registros médicos detallados de más de 23 millones de afiliados asegurados. Los datos fueron recogidos utilizando el sistema de clasificación de sustancias químicas terapéuticas y Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-9-CM). Los códigos de diagnóstico</p>	<p>Intervención: Se identificaron en el registro los pacientes nuevos usuarios de alopurinol. La hipersensibilidad al alopurinol se identificó en 3 meses desde la primera prescripción. El período para medir las hospitalizaciones relacionadas fue de 1 mes desde el episodio, y el período para medir las complicaciones renales o la mortalidad fue de 2 meses desde el episodio. Examinan varias variables, incluyendo sexo, edad, dosis inicial de alopurinol (baja si <math>100\text{mg}/\text{d}</math> o alta si > <math>100\text{mg}/\text{d}</math>),</p>	<p>Resultados: 495 863 eran nuevos usuarios. La proporción de alopurinol en los nuevos usuarios con hiperuricemia asintomática aumentaron de 36.7% en 2005 a 49.5% en 2011 la incidencia anual de alopurinol. La hipersensibilidad aumentó de 3.71 por 1000 nuevos usuarios en 2005 a 6,12 por 1000 nuevos usuarios en 2011 y mostró una incidencia global de 4.68 por 1000 nuevos usuarios. El aumento de la incidencia anual de hipersensibilidad al alopurinol fue estadísticamente significativo (P < .001, prueba de regresión de Poisson) Incidencia anual de hospitalizaciones relacionadas con la hipersensibilidad al alopurinol también aumentó estadísticamente de 1,63 por 1000 usuarios nuevos en 2005 a 2,35 por 1000 usuarios nuevos en 2011 (P = .001, prueba de regresión de Poisson), con una incidencia general de 2.02 por 1000 nuevos usuarios. La incidencia anual de la mortalidad relacionada con la hipersensibilidad al alopurinol aumentó de 0.36 por 1000 nuevos usuarios en 2005 a 0.39 por 1000 nuevos usuarios en 2011, que representa el 8,3% (193 de 2322 pacientes) de la mortalidad total entre los pacientes durante el período de 7 años. En total, el</p>	<p>Conclusiones: El uso de alopurinol en pacientes con hiperuricemia asintomática, acompañada de enfermedades renales o cardiovasculares de forma estadísticamente significativa aumenta el riesgo de reacciones de hipersensibilidad.</p>	<p>Comentarios: La obtención de datos se realiza de forma indirecta, de un registro nacional, lo que aumenta el tamaño muestral, pero hace que los datos puedan estar sesgados. En este caso no usan un grupo comparador. Los datos obtenidos en ERC son indirectos y no hay mucha proporción en la cohorte incluida de pacientes con ERC. Se trata de población no completamente comparable a la caucásica.</p>	3

		<p>de las reacciones de hipersensibilidad incluyeron dermatitis secundaria a drogas eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmico tóxico otras condiciones eritematosas especificadas. Debido a que los síntomas y la aparición de reacciones de hipersensibilidad inducidas por alopurinol aparecen dentro de los primeros 3 meses después del medicamento si los nuevos usuarios tuvieran códigos de diagnóstico (ICD-9-CM) correspondientes a lesiones previas dentro de los 3 meses posteriores al inicio del alopurinol se incluirían. Comedicaciones fueron excluidos como la causa si los medicamentos habían sido utilizados durante más de 3 meses o se seguían utilizando tras la reacción. Para limitar los errores de codificación en la administración de datos, información temática de los pacientes con el diagnóstico de hipersensibilidad al alopurinol fue revisada por 2 dermatólogos. Para determinar la información de la base de datos, recuperamos datos sobre la hipersensibilidad al alopurinol del registro</p>	<p>comedicaciones, comorbilidades y uso de alopurinol para la prevención de la gota o el tratamiento de la hiperuricemia asintomática. Las comedicações para el análisis incluyeron antibióticos, anticonvulsivos, diuréticos tiazídicos y I ECA Las comorbilidades consistieron en lo siguiente Códigos ICD-9-CM: (1) enfermedades renales crónicas, que varían disfunción renal a insuficiencia renal (códigos 580-586) y no especificada, enfermedad renal pequeño vaso(código 589); (2) diabetes mellitus (código 250); (3) enfermedades cardiovasculares, que incluyen isquemia enfermedad cardíaca (códigos 410-414) e insuficiencia cardíaca (código 428); y (4) cáncer (códigos 140-208 y 230-234).</p> <p>Periodo de seguimiento: 1 enero 2005 al 31 de diciembre 2011</p>	<p>2,8%. (64 de 2322 pacientes) desarrollaron complicaciones o lesiones renales Tras el episodio de hipersensibilidad alopurinol. El ICD- Código de diagnóstico de 9-CM 695.1 (eritema multiforme, SSJ y necrólisis epidérmica tóxica) se encontro en el 28,3% de los pacientes con hipersensibilidad al alopurinol, en el 51,1% de pacientes hospitalizados, y en el 66,8% de pacientes fallecidos.</p> <p>Las mujeres tenían mayor riesgo de hipersensibilidad alopurinol (OR, 1.45; IC del 95%, 1.35-1.56; p <.001) y mortalidad relacionada (OR, 1.63; IC del 95%, 1.28-2.08; P <.001) La incidencia de hipersensibilidad al alopurinol aumentó de manera estadísticamente significativa los usuarios de 60 años o más, especialmente aquellos de 80 años o más (OR 2,27; IC del 95%, 1.97-2.60; P <.001). El riesgo de mortalidad relacionada con la hipersensibilidad fue 12 veces mayor en los pacientes mayores de 80 años (OR, 12.37; IC 95%, 6.24-24.53; P <.001) en comparación con aquellos de 0 a 39 años. la dosis inicial alta de alopurinol (> 100 mg / d) aumento el riesgo de hipersensibilidad al alopurinol (OR, 1.27; 95% CI, 1.18-1.37; P <.001) pero no la mortalidad (OR, 1.07; IC 95%, 0.83-1.38; P = 0,61). El uso de comedicações como los antibióticos, fármacos antiepilépticos, diuréticos tiazídicos e I ECA no se asoció con reacciones de hipersensibilidad o mortalidad al alopurinol El análisis de regresión logística multivariable mostró que la ERC aumenta de forma estadísticamente significativa el riesgo de hipersensibilidad al alopurinol (OR, 1.49; IC 95%, 1.38- 1,61; P <0,001) y mortalidad (OR, 2,20; IC del 95%, 1,69-2,87; P <.001) Enfermedades cardiovasculares también aumentaron del riesgo de hipersensibilidad al alopurinol (OR, 1.13; IC 95%, 1.04-1.22; P = .003) y mortalidad (OR, 1.79; IC 95%, 1,39-2,30; P <.001). Sin embargo, ni la diabetes mellitus ni el cáncer se asoció con hipersensibilidad alopurinol o mortalidad.</p>			
--	--	---	--	--	--	--	--

		<p>electrónico del Sistema de Salud del Hospital Chang Gung Memorial, que es el sistema de salud más grande de Taiwan, que cubre aproximadamente una décima parte de los servicios de salud a nivel nacional. Recolectamos información clínica y datos de laboratorio a partir de enero1, 2009, hasta el 31 de diciembre de 2011.</p>	<p>Número de pérdidas: vac&iacute;o</p>				
--	--	---	--	--	--	--	--

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DEL ESTUDIO
Foody et al 2017	<p>Diseño: Estudio retrospectivo</p> <p>Objetivos: Evaluar el impacto de iniciar tratamiento con alopurinol o febuxostat en eventos cardiovasculares mayores o fallo cardiaco en pacientes con gota y ERC estadio 3 y 4 en practica clinica habitual</p> <p>Localización y periodo de realización: 1 enero 2009 y 30 junio 2013</p>	<p>Población: Pacientes con gota, ERC 3 o 4 y AP de ECV o fallo cardiaco y tratamiento de primera línea con alopurinol o febuxostat >31 días de terapia continua. Datos de Truven MarketScan Commercial Claims and Encounters and Medicare Supplemental and Coordination of Benefits databases</p> <p>Exposición: Tratamiento con alopurinol o febuxostat</p> <p>Efectos clínicos: objetivo 1º: la ocurrencia de eventos CV mayores en el seguimiento (enf coronaria, enf cerebrovascular, enf vascular periferica) Objetivo 2º: aparicion de brotes de gota</p>	<p>Número de sujetos / grupo: Total: 2426 febuxostat: 370 Alopurinol 2076</p> <p>Características cohorte expuesta: La duración media durante el seguimiento fue de 9. meses (desviación estándar [DE], 7.5 meses) en el cohorte de febuxostat y 9.2 meses (DE, 8.2 meses) en La cohorte de alopurinol La dosis media diaria fue de 150 mg (intercuartil). rango [IQR], 100-250 mg) en la cohorte de alopurinol y 40 mg (RIC, 40-60 mg) en la cohorte de febuxostat. En general, el 63,1% de la población era masculina, con una edad media similar en las cohortes (73,4 años con febuxostat vs 73.1 años con alopurinol; P = .733). En general, El 50% de los pacientes tenía diabetes, el 39,1% tenía dislipemia, y el 50,6% tenía evidencia de insuficiencia cardíaca. La mayoría de los pacientes tenían Enf coronaria (63.5% y 67.0% con febuxostat vs alopurinol, respectivamente; P = .194), seguido de enf cerebrovascular (17.6% vs 18.2%, respectivamente; P = .774) y enf vascular periferica (26.5% vs 22.9%, respectivamente; P = .129). En todo, El 24% de los pacientes tuvo una hospitalización basal por ECV o Fallo cardiaco (21.4% con febuxostat vs 24.0% con alopurinol; P = .265). 70.5% y 73.1% (p = .318) tuvieron ERC moderada y 24.9% y 22.3% (P = .274) tuvieron ERC severa Los pacientes que iniciaron alopurinol tenían de forma significarivamente mayor frecuencia de IC basal (51.8% vs 44.3%, respectivamente; p = .009) epoc (21.7% vs 16.2%, respectivamente; P = .016), así como un uso significativamente mayor de un IECA al inicio del estudio (42.9% vs 37.6%, respectivamente; P = .054). Los pacientes con febuxostat usaban basalmente mas calcio antagonistas en comparación con los que iniciaron alopurinol (51.9% vs 43.4%, respectivamente; P = .003) y antibióticos (77.3% vs 71.0%, respectivamente; P = .013), así como un uso ligeramente mayor de ARAII (38.6% vs 33.5%, respectivamente;</p>	<p>En total, 162 (6.7%) pacientes tuvieron al menos 1 de los principales eventos CV durante el seguimiento (3.8% con febuxostat vs 7.2% con alopurinol; P = .015) con una tasa de incidencia no ajustada por 1000 personas-años de 51.8 (95% de confianza intervalo [CI], 28-87) en la cohorte de febuxostat y 99.3 (IC 95%, 84-117) en la cohorte de alopurinol.</p> <p>49,4% de los pacientes tuvo un evento de enf coronaria, el 32,5% tuvo un evento de enf vascular periférica y el 23,5% tuvo Un evento específico de la enfermedad cerebrovascular. La iniciación con febuxostat se asoció con un descenso significativo del riesgo de un evento CV importante en comparación con los pacientes que iniciaron alopurinol (HR, 0.52; P = .029) Los resultados del modelo de Cox mostraron un incremento significativo en la probabilidad de cualquier evento CV importante entre pacientes con enf arterial periferica (índice de riesgo [HR], 2.69; IC del 95%, 1.95-3.71; P <.001) La frecuencia de la crisis de gota aguda (brote ≥1) fue de 23% en general, 27.8% para iniciadores de febuxostat, y 22.6% para los iniciadores de alopurinol (P = .028). No ajustado, la cohorte de febuxostat tuvo una incidencia significativamente mayor.</p>	<p>Pacientes con ERC moderada a grave y ECV o IC que iniciaron el tratamiento con febuxostat tuvieron una tasa significativamente menor de eventos CV importantes que los pacientes que iniciaron alopurinol.</p>	<p>estudio retrospectivo</p> <p>no usan datos extraídos de forma directa de las consultas</p> <p>Mucha diferencia en los tamaños muestrales</p>	2-

			<p>P = .053) y agentes antidiabéticos (49.5% vs 44.8%, respectivamente; P = .097). Los pacientes que iniciaron febuxostat también tuvieron mayor agresividad de gota basalmente mas prescripción de colchicina (49.2% vs 35.6%, respectivamente; P <.0001), glucocorticoides (63.5% vs 57.6%, respectivamente; P <.03), y probenecid (4.3% vs 1.3%, respectivamente; P <.0001). Los que iniciaron febuxostat. También eran más propensos a tener tofos (4.6% vs 2.5%, respectivamente; p <.03), han tenido al menos 1 brote de gota basalmente (55.9% vs 47.4%, respectivamente; P <.003), y un mayor promedio de brotes mensuales. (DE, 0.8 vs 0.6, respectivamente; P <.001).</p> <p>Perdidas: nº / grupo: No están especificadas</p>	<p>(488.0; IC 95%, 398-592) de la crisis de gota aguda por 1000 personas-años que la cohorte de alopurinol (359.6; IC del 95%, 328-394). El análisis ajustado demostró una mayor probabilidad de brote de gota entre los pacientes con hipertensión basal (HR, 1.29; IC 95%,1.04-1.60; P = .019), prescripción de colchicina (HR, 1.26; IC del 95%, 1,06-1,50; P = .010), prescripción de esteroides (HR, 1.56; IC del 95%, 1,29-1,88; P <.001), y aquellos con ≥1 brotes de gota basalmente (HR, 1.19; IC 95%, 1.07-1.32; P = .002). La probabilidad de un brote de gota se redujo significativamente en pacientes con prescripción de diuréticos (HR, 0,80; IC del 95%, 0,65-1,00; P = .046) y en aquellos con etapa 3 o 4 ERC (HR, 0,70; IC del 95%, 0,50-0,98; P = .036).</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--

Tratamiento de la gota en la enfermedad cardiovascular

Pregunta clínica 5

Los pacientes con gota en tratamiento con medicamentos hipouricemiantes, ¿tienen mayor riesgo de desarrollar morbimortalidad cardiovascular?

Tablas de síntesis de la evidencia.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD
Stamp L. K. et al, 2017	Ensayo clínico aleatorizado, enmascarado, y de grupos paralelos. Al completar los primeros 12 meses del ECA, se continuó un estudio de extensión. Reclutamiento entre marzo 2012 y marzo 2014.	<ul style="list-style-type: none"> - N=183 participantes (n=93 control, n= 90 escalada de dosis ED) con gota según ARA 1977. - N análisis ITT: n=93 control, n= 90 ED - ED=EAs (1 rash, 1 disf. hepática), 10 perdidas seguimiento, 5 sin visita 12 meses, 5 fallecen. - Control=EAs (1 rash, 1 prurito), 12 perdidas seguimiento, 3 sin visita 12 meses, 5 fallecen. - En la entrada del estudio se requería que los participantes tuvieran un US > 6 mg/dL al inicio, a pesar de que la dosis ajustada al CrCl de alopurinol y ERC no era un criterio de exclusión. <p><i>Características:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad (media, DE), años= 60,9 (12,8) control; 59,5 (12,1) ED. - ♂ (n, %)=78 (84%); 82 (91%). - Enfermedad cardiovascular (definida por IAM, insuf. cardiaca insuf. vascular periférica) (n, %)=38(41); 41 (46). 	<ul style="list-style-type: none"> n=93 control n= 90 <i>escalada de dosis (ED)</i>. - Dosis mg/día (100-200;>200-300;>300) (n, %): control= 31(33); 50(53); 12(13). ED=37(41); 47(52); 7(7,7). - En el grupo ED, el alopurinol ↑ al mes hasta US < 6 mg/dl en tres visitas consecutivas o hubo EAs. - La dosis ↑ en 50 mg/dL para CrCl < 60 mL/min y 100 mg/dL en aquellos con CrCl ≥ 60 mL/min. - - - En el grupo de control, participantes continuaron con la misma dosis de alopurinol durante el estudio. - Ratio 1:1. - La profilaxis antiinflamatoria y el ttº de brotes de gota a discreción del investigador. 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Eventos adversos graves (EASs):</u> 43 EASs en 25 grupo control y 35 en 22 de grupo aumento de dosis. 5 participantes en cada grupo murieron. Ninguna de las muertes fue atribuida al alopurinol. - En el grupo control, las muertes se atribuyeron a sepsis (n = 2), <u>insuficiencia cardiaca (n = 1)</u>, insuficiencia respiratoria (n = 1) y ERC de larga duración que rechazaba la diálisis (n = 1). - En el grupo DE las muertes se atribuyeron a <u>insuficiencia cardiaca (n = 2)</u>, <u>infarto de miocardio (n = 2)</u> y <u>disección aórtica (n = 1)</u>. 	Se concluyó que las dosis más altas basadas en aclaramiento de creatinina de alopurinol pueden disminuir eficazmente el US como tratamiento objetivo en la mayoría de los pacientes con gota.	-La secuencia de aleatorización se generó por un estadístico independiente en una ratio 1:1 y los códigos se dieron al coordinador del estudio en sobres opacos cerrados. -Se calculó tamaño muestral. -El estudio no fue cegado pues era "open label"	1+

		- En basal la media (DE) de uricemia=7,15 (1.6) mg/dL y la dosis de alopurinol 269 mg/día. El 52% tuvo CrCL< 60 mL/min.					
--	--	---	--	--	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD
			COMPARACIÓN				
Becker M. A. et al 2005 (FACT)	ECA Febuxostat versus Alopurinol (FACT), fase 3, aleatorizado, doble ciego, 52 semanas, multicentrico, de eficacia y seguridad con febuxostat (oral / 1 día) versus alopurinol en pacientes con gota y conc. urato sérico > 8.0 mg /dL (480 μmol por litro). 112 centros en los Estados Unidos y Canadá.	N=1283 cribados n=762 aleatorizados. <i>Características:</i> - Edad (media ± DE) = 51,8±12,1 - ♂ (n,%)=729 (96) - (N=760 al menos una toma durante el estudio). - Entre Julio 2002 y febrero 2004	a) Febuxostat 80 mg/día (N=256) b) Febuxostat 120 mg/día (N=251) c) Alopurinol 300 mg/día (N=253). - Interrumpieron tt= a) 88 (25 perdidas seguimiento, 16 EAs, 10 brotes gota, 19 razones personales, 7 violacion protocolo, 11 otras razones). b) 98 (18 perdidas seguimiento, 23 EAs, 38 brotes gota, 13 razones personales, 12 violacion protocolo, 14 otras razones). c) 66 (21 perdidas seguimiento, 8 EAs, 9 brotes gota, 13 razones personales, 1 violacion protocolo, 14 otras razones). - Pacientes que recibieron terapia de reducción de urato experimentaron un período de lavado de dos semanas antes de la aleatorización.	- <i>Exitus = 4 de los 507 pacientes en los dos grupos del febuxostat (0,8 por ciento) y ningunos de los 253 pacientes en el grupo del alopurinol;</i> todas las muertes eran de causas que los investigadores (todavía cegados al tratamiento) juzgaron no tener relación con los fármacos de estudio (P = 0.31 para la comparación entre los grupos de febuxostat combinados y el grupo de alopurinol). <i>Evento cardiovascular</i> No comunicado Muerte <u>0.8% con febuxostat 80 mg.</u> <u>0.8% con febuxostat 120 mg.</u> <u>0% con alopurinol</u>	Febuxostat, con una dosis diaria de 80 mg o 120 mg, fue más eficaz que el alopurinol en la dosis diaria fija de 300 mg en la reducción del urato sérico. Reducciones similares en los brotes de gota y el área de los tofos ocurrieron en todos los grupos de tratamiento.	- Se utilizó un programa de aleatorización central generado por ordenador con un tamaño de bloque de tres para asignar cada sujeto a uno de los tres grupos. - Se realizó calculo muestral.	1+

			- A todos profilaxis (250 mg de naproxeno 2/día o 0,6 mg colchicina 1/día) durante el período de lavado y primeras ocho semanas				
--	--	--	---	--	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD
Schumacher HR et al 2009 (APEX trial).	ECA fase III, doble ciego, Alopurinol y placebo, grupo paralelo, de 28 semanas, se llevó a cabo en 167 sitios en los Estados Unidos.	1.072 pacientes con hiperuricemia ([AUs]>8.0 mg/dl) y gota, en pacientes con función renal normal o disminuida (creatinina serica >1.5 hasta <2.0 mg/dl). <i>Características:</i> - Edad años (media±DE) y σ (%): Placebo=52±12 y 92%. Feb. 80 mg=51±12 y 94%. Feb. 120 mg=51±12 y 95%. Feb. 240 mg=54±13 y 94%. Alop. 300 mg=52±12 y 93. -- Enf. cardiovascular basal (n, %): Placebo=18 (13). Feb. 80 mg=38 (14). Feb. 120 mg=37 (14). Feb. 240 mg=24 (18). Alop. 300 mg=27 (10).	- Febuxostat diario (80 mg, n=267), 93 retiradas, completaron n=174. - Febuxostat 120 mg, (n=269), 69 retiradas, completaron n=200. - Febuxostat 240 mg, (n=134), 48 retiradas, completaron n=86. - Alopurinol (300 o 100 mg, según la función renal, n=268), 57 retiradas, completaron n=211 - placebo (n=134), 33 retiradas, completaron n=101.	<u>EAs graves n (%) y Eventos cardiovasculares (dolor torácico, enfermedad arterias coronarias, infarto miocardio, fibrilación auricular) n (%)</u> Placebo (n=134)=2 (1); 1 (<1) Febuxostat 80 mg (n=267)= 11 (4); 5 (2) Febuxostat 120 mg (n=269)= 9 (3); 5 (2) Febuxostat 240 mg (n=134)= 5 (4); 1 (<1) Alopurinol 300 mg (n=268)=7 (3); 1 (<1) <i>EAs graves que llevaron a retiradas y Eventos cardiovasculares (dolor torácico, enfermedad arterias coronarias, infarto miocardio, fibrilación auricular); n. (%)</i> Placebo (n =134)=0; 0 Febuxostat 80 mg (n = 267)=3 (1); 1 (<1) Febuxostat 120 mg (n = 269)=5 (2); 2 (<1) Febuxostat 240 mg (n = 134)= 0; 0 Alopurinol 300 mg (n= 268)=1 (<1); 0	Se concluyó que en todas las dosis estudiadas febuxostat era más eficaz para descender y mantener el nivel de uricemia < 6.0 que el alopurinol (300 o 100 mg) o el placebo en hiperuricemia y gota, incluyendo aquellos con función renal perjudicada leve o moderadamente.		1++

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD
Becker M. A. et al, 2009 EXCEL trial	Los 1.280 que previamente completaron uno de los 2 ECA fases III doble ciego APEX y FACT invitados a inscribirse. En respuesta a requerimiento de FDA para la inclusión de un brazo de tratamiento de alopurinol, n= 735 adicionales inscritos bajo un Protocolo enmendado y aleatorizado en ratio 2:2:1. Asignación a dosis de alopurinol según la función renal. Último día estudio 1/11/2006.	- N=1.280, N=1086 cumplieron criterios diagnósticos de gota según criterios ARA. Reclutados antes de enmienda n=351 (febuxostat 80 mg) Reclutados después de enmienda n=735 (febuxostat 80 mg n=299), (febuxostat 120 mg n=291), alopurinol (n=145). - N ttº inicial= febuxostat 80 mg n=649; febuxostat 120 mg n=292; alopurinol (n=145) - Después de cambios: ttº estable en mes 6 (febuxostat 80 mg n=606), (febuxostat 120 mg n=388), alopurinol (n=92). - Después de interrupciones (n, %) = 194 (32); 171 (44); 57(62). <i>Características:</i> - Úrico sérico (mg/dl), media ± DE= 9.83 ± 1.253; 9.74 ± 1.281; 9.82 ± 1.157. - Historia médica, n (%) = enf. cardiovascular (n=118): 71 (10.9); 33 (11.3); 14 (9.7).	- Febuxostat 80 mg (N = 649). - Febuxostat 120 mg (N = 292). - Alopurinol (N = 145). 422 de 1086 suspendieron el tratamiento prematuramente: 196, 145 y 81, respectivamente, durante los años 1, 2 y 3. Razones principales interrupción: pérdida seguimiento (90/1086; 8,3%); razón personal (78/1086; 7.2%); EA (78/1086; 7.2%); fallo ttº (70/1086; 6.4%). nº pacientes terminaron=412; 217; 35, respectivamente.	- <i>Eventos adversos:</i> febuxostat 80 mg, febuxostat 120 mg, alopurinol, N = 801; N = 487; N = 178; PY = 1480; PY = 803; PY = 173; El EA grave fue reportado por 161 sujetos. Las tasas de EA fueron 11, 9 y 12 eventos por 100 PY de exposición para febuxostat 80 mg, febuxostat 120 mg, y alopurinol, respectivamente. <u>Los trastornos cardíacos fueron los más frecuentemente reportados por EAs. Se observaron tasas comparables de trastornos cardíacos por EAs a través de tratamientos, ya sean reportados por porcentaje de sujetos (4%, 2%, y 3%, para febuxostat 80 mg, febuxostat 120 mg, y alopurinol, respectivamente) o cuando se ajustó para la exposición. Un total de 48 sujetos informaron trastornos cardíacos EAs (46 (3); 17 (2); 5 (3)).</u> Todos los sujetos que informaron eventos cardíacos tuvieron antecedentes de enfermedad cardiovascular y/o otros factores de riesgo subyacentes (p. ej., IMC ≥ 30 kg/m ² , hipertensión, hiperlipidemia). Los investigadores no consideraron que ninguno de los EAs cardíacos estaba relacionada con el tratamiento. Diez sujetos murieron durante el estudio (7 recibieron febuxostat 80 mg y 3 recibieron febuxostat 120 mg). <u>Seis muertes fueron atribuidas a eventos cardiovasculares; todos ocurrieron en pacientes con historias amplias de enfermedad cardiovascular.</u> - <u>Las tasas de mortalidad por 100 PY (IC 95%), ajustadas por la duración de la exposición, fueron de 0,47 (0.190 – 1.975) para febuxostat 80 mg, 0,37 (0.077 – 1.091) para febuxostat 120 mg, y 0,00 (0.000 – 2.317) para alopurinol.</u> Las tasas de EAs cardíacas ajustadas a la exposición notificadas en el estudio fueron comparables entre los grupos de tratamiento.	La duración del mantenimiento del rango del objetivo de uricemia con cualquier dosis de febuxostat o en un número más pequeño con el alopurinol dio lugar a la eliminación de brotes de gota y mejoró el estado de los tofos con el tiempo.	Sin cálculo tamaño muestral. Extensión open-label de ECA doble ciego APEX y FACT. Por otra parte, las 10 muertes reportadas (6 atribuidas a causas cardiovasculares) ocurrieron entre los sujetos que recibieron febuxostat. A pesar de las diferencias en la exposición a los fármacos, la ausencia de una base mecánica clara para los eventos cardiovasculares relacionados con febuxostat, y la ausencia de relación entre la dosis y el tiempo de febuxostat para estudiar las muertes, la seguridad cardiovascular con febuxostat en la gota sugiere una evaluación adicional.	1-

		Edad, años (media ± DE) = 51.4 ± 11.95; 50.9 ± 11.57; 51.0 ± 11.30.					
--	--	--	--	--	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD
Becker M. A. et al 2010 (CONFIRMS).	- ECA fase III doble enmascarado que compara eficacia y seguridad de febuxostat y alopurinol y revisa en particular la seguridad cardiovascular. - Todos los exits y EAs considerados potencialmente relacionadas con seguridad CV se revisaron por un Comité CV, compuesto por tres expertos cegados. El Comité determinó si el EA cumplió o no con criterios de la Colaboración de Trialistas Antiplaquetaria (APTC) paramuerte por CV, infarto de	N=2269 con gota y AUs < 8.0 mg/dL aleatorizados. Análisis ITT modificado n=2.268. <i>Características:</i> - ♂ (n,%)= 722 (95.4); 710 (93.9); 709 (93.8) - Edad (años): (Media ± DE)= 52.5 ± 11.68; 53.0 ± 11.79; 52.9 ± 11.73. - Duración años con Gota (Media ± DE)= 12.0 ± 9.13; 11.7 ± 9.64; 11.2 ± 9.14 - Enf. cardiovascular basal incluyendo hipertension (n=1.297), (n,%)= 421 (55.6); 440 (58.2); 436 (57.7).	- <i>Febuxostat 40 mg./dia</i> (n=757) Discontinúan=125 Eventos adversos=49 - <i>Febuxostat 80 mg./dia</i> (n=756) Discontinúan=158 Eventos adversos=61 - <i>Alopurinol 200-300 mg. / dia</i> (200 mg en insuficiencia renal moderada). (n=755) Discontinúan=135 Eventos adversos=64. Total n= 418 discontinúan prematuramente tt ⁹ , 120 en los primeros meses. <i>Duración</i> 6 meses. <i>Profilaxis</i> para brotes de gota: 0,6 mg dia o naproxen, 250 mg 2/dia y lansoprazol 15 mg 1/dia.	- <i>Tasas de EAs y retiros prematuros:</i> se notificaron EAs por 56% de los pacientes (1.272/2.269) Las tasas de ocurrencia no difirieron entre los grupos de tratamiento. Las tasas de EAs con insuficiencia renal leve o moderada fueron similares a las del estudio general de la población: 56% (268/479), 54% (270/503), y 58% (289/501) en febuxostat 40 mg, febuxostat 80 mg, y alopurinol, respectivamente se informó al menos un EA. - <i>Cinco pacientes fallecieron durante el estudio:</i> 1 en febuxostat 40 mg (reacción anafiláctica), 1 en febuxostat 80 mg (edema cerebral y EPOC); 3 en alopurinol (1 enf. cardiaca hipertensiva, 1 neumonia y sepsis post cirugía carcinoma pulmonar; 1 muerte subita). - <i>EAs Cardiovasculares</i> <i>Al menos un EA CV fue reportado por el investigador en el 5% de todos los sujetos: 5%, 5%, y 6% de los pacientes en los grupos febuxostat 40 mg, febuxostat 80 mg, y alopurinol, respectivamente. No se detectó ninguna diferencia específica entre los grupos de tratamiento en CV.</i> - <i>Todos los eventos APTC CV</i> Nº pacientes con eventos, tasa, IC95%= 0, 0,0%; (0.000, 0.486) febuxostat 40 mg. 3; 0.4%; (0.082, 1.155) febuxostat 80 mg. 3; 0.4%; (0.082, 1.155) alopurinol. <i>Eventos APTC por Categorías=</i> Exitus CV: 0; 0; 2 (0.26). IAM No fatal: 0; 1 (0.13); 1 (0.13). Enf. cerebrovascular no fatal: 0; 2 (0.26); 0.	La eficacia de disminuir el urico con febuxostat 80 mg. superó a febuxostat 40 mg. y el alopurinol (300/200 mg.), que eran comparables. En pacientes con insuficiencia renal leve/moderada, am-bas dosis de febuxostat fueron más eficaces que el alopurinol e igualmente seguras. La seguridad de febuxostat y alopurinol era comparable con las dosis probadas.	Se determinó el tamaño muestral en el que se requirió un total de 750 por grupo de tratamiento para obtener un 90% y cumplir el criterio de no inferioridad entre febuxostat 40 mg y alopurinol para la variable principal de eficacia. Un sistema interactivo se utilizó para la aleatorización doble ciego, con un ratio 1:1:1 para recibir febuxostat 40 mg, febuxostat 80 mg, o alopurinol. Cegamiento sin describir. Análisis ITT modificado porque 1 paciente aleatorizado a alopurinol se excluyó del análisis de eficacia porque AUs basal < 8,0 mg/dL	(1++)

	miocardio no mortal (IM) y accidente cerebrovascular no mortal.						
--	---	--	--	--	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD
Jackson R.L. et al. 2012	- <i>Análisis post-hoc</i> que examina la eficacia y seguridad de la ULT (terapia descendente de uricemia) con febuxostat o alopurinol en un subconjunto de pacientes longevos que participaron en el ECA CONFIRMS).	- N=374 aleatorizados con tt ⁹ ≥ 65 años de edad. <i>Características:</i> - σ (85.8%), Caucasianos (84.8%), obesos (51.3%; -- IMC ≥ 30 kg/m ² . - Edad media: 71 años. - Duración media gota: 14.6 años - AUs media basal: 9.4 mg/dL. - Tofos y calculo renal: 19.3% y 19.8%. - Leve o moderada insuficiencia renal: 139 (37.2%) y 229 (61.2%). - Historia medica, n (%): cualquier enf. cardiovascular=102 (88.7); 108 (84.4); 116 (88.5). Período de tratamiento de 6 meses	- febuxostat 40 mg/día (n=115) - febuxostat 80 mg/día (n=128) - alopurinol 200/300 mg/día (n=131) Aleatorizados al alopurinol recibieron 300 mg diarios si la función renal basal era normal (aclaramiento creatinina ≥ 90 ml/min) o levemente deteriorada (60 a < 90 ml/min); con insuficiencia renal moderada (30 a < 60 ml/min) recibieron 200 mg/día. - Durante el período de tratamiento de 6 meses, los pacientes recibieron profilaxis diaria para brotes de gota con colchicina 0.6 mg/día, o naproxen 250 mg 2/día. - De 374 pacientes 83 (22.2%) discontinuaron prematuramente y 28 (7.5%) interrupciones ocurrieron los primeros 30 días. La discontinuación temprana era en proporciones similares entre grupos. La razón principal para interrumpir eran EAs (n = 53; 14.2%).	- <u>Enfermedades cardiacas comunicadas</u> : febuxostat 40 mg, febuxostat 80 mg, y alopurinol = 0.9%, 1.6%, y 3.1%. - 2 pacientes fallecieron en el grupo alopurinol: 1 de enf. hipertensiva cardiaca, 1 de complicaciones postQ en adenocarcinoma pulmonar y leucemia linfocitica.	Este análisis de 374 sujetos ancianos de gota demuestra que ULT con febuxostat 80 mg o 40 mg una vez al día conduce a mas número de pacientes significativamente que logran un objetivo terapéutico de AUs < 6,0 mg/dL que las dosis comúnmente utilizadas de alopurinol (200 o 300 mg). ULT fue bien tolerado a pesar de altas tasas de comorbilidades y uso de medicamentos concomitante.	Análisis "post hoc".	1+

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD
Dalbeth N. 2017.	- ECA fase II, doble ciego, multicentrico, con placebo, en 314 pacientes con hiperuricemia (nivel de ácido úrico [AU] \geq 7,0 mg/dl) y gota temprana (definida como 1 o 2 brotes). - Se realizó en EEUU, y se aleatorizaron 1:1 a febuxostat 40 mg una vez al día (aumentado a 80 mg si el nivel de AU en suero fue \geq 6,0 mg/dl el día 14) o placebo. - Período de duración de 2 años.	- N=798 cribados, n=314 aleatorizados a Febuxostat y Placebo. <i>Características:</i> - σ = 145 (92.4); 143 (91.1) - Edad años (media \pm DE)= 50,1 \pm 11.7 51,4 \pm 12.4 - Función renal: Normal= 40 (25.5); 49 (31.2) Leve insuficiencia= 115 (73.2); 105 (66.9) Moderada insuficiencia=2 (1.3); 3 (1.9). - AUs (media \pm DE)= 8.8 \pm 1.33; 8.7 \pm 1.40 - Puntuación basal erosión SHS modificada para articulación (rango 0-10)(media \pm SD)= 0.11 \pm 0.44; 0.16 \pm 0.44 - Puntuación RAMRIS sinovitis articulación afecta (rango 0 – 3): Media \pm DE= 1.09 \pm 0.69; 1.29 \pm 0.78.	- Febuxostat 40/80 mg. n=157, completaron n=90 (57,3%) - Placebo n=157 completaron n=93 (59,2%). Los niveles séricos de AU se evaluaron el día 14; en sujetos con un nivel de AU del suero \geq 6,0 mg/dl, la dosis de febuxostat aumentó a 80 mg una vez al día en el mes 1, y esta dosis se mantuvo para el resto del estudio. Los sujetos con un nivel de UA en suero de $<$ 6,0 mg/dl continuaron recibiendo febuxostat 40 mg. - Durante los primeros 6 meses, todos los sujetos recibieron profilaxis contra los brotes de gota (colchicina 0.6 mg / día o naproxen 250 mg 2 /día + lansoprazol 15 mg 1/día).	- EAs CV , incluyendo las muertes posiblemente relacionadas con EAs CV, evaluados de forma ciega por un <i>Comité de adjudicación para eventos cardíacos adversos importantes</i> = 2 pacientes murieron durante el estudio. 1 paciente en el grupo del febuxostat que tenía una historia de insuficiencia de corazón congestiva, hipertensión, EPOC, y enfermedad isquémica cardíaca, por paro cardíaco congestivo. 1 paciente en el grupo placebo con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias cardíacas, infarto de miocardio, prolongación del intervalo QT y miocardiopatía isquémica falleció por fibrilación ventricular. La muerte no se consideró relacionada con el fármaco del estudio. - <u>El número total de pacientes con eventos CV adversos importantes fue bajo (2 en el grupo placebo [muerte por CV y angina inestable con revascularización coronaria urgente, respectivamente] y 3 sujetos en el grupo de febuxostat – MACE=evento mayor cardiovascular adjudicado (eventos adversos mayores cardiovasculares: exitus cardiovascular (CV), infarto de miocardio o enfermedad cerebrovascular): Placebo (n = 157) vs. febuxostat (n = 157) MACE primario: 2 (1) vs.3 (2)</u> <u>Muerte cardíaca: 1 (< 1) vs.1 (< 1)</u> <u>Infarto de miocardio no mortal: 0 vs. 1 (< 1)</u> <u>Accidente cerebrovascular no mortal: 0 vs.0</u> <u>Angina inestable, con urgente revascularización coronaria: 1 (< 1) vs.1 (< 1)</u>	Este estudio demostró que iniciar el tratamiento con febuxostat en sujetos con brotes de \leq 2 gota puede reducir la sinovitis, prevenir los futuros brotes de gota, y mejorar el control del AU del suero sin ninguna preocupación excepcional de la seguridad. Los resultados sugieren que la reducción de los niveles séricos de urato en pacientes con gota temprana puede proporcionar beneficios para el tratamiento.	Se calculó tamaño muestral de 300 pacientes (150 por grupo de tratamiento). para detectar diferencia en el cambio desde el inicio hasta el mes 24 en la puntuación de erosión del SHS modificada para la articulación única afectada. El mes 24 o la visita anterior se evaluó RMI de manera cegada por 2 lectores independientes. Alto porcentaje de retiradas.	1+

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD
White W. B. et al 2018. CARES trial.	ECA fase 3B, multicentrico, doble ciego, compara desenlaces cardiovasculares entre febuxostat con alopurinol en N=7.500 pacientes con gota y enf. CV definida. El objetivo principal del ensayo es comparar el riesgo de un MACE de 4 componentes (muerte por CV, IM no mortal, accidente cerebrovascular no mortal y angina inestable con revascularización urgente) durante el tratamiento con febuxostat y alopurinol. Las visitas ambulatorias en 2, 4, 6, 8, 10, 12, y 24 semanas después de la aleatorización y cada 6 meses durante los años subsecuentes del ensayo.	N=6198 pacientes de 320 sitios norteamericanos desde abril 2010 hasta mayo 2017. <u>Características:</u> - Edad (años) media ± SD; (rango) = 65,3± 8,4; (50-89) - razón ♂/ ♀ (%) = 86,4/13,6.	- N aleatorizados=6.198 (62%) Ocho pacientes nunca recibieron la medicación del ensayo, que dejó a 6.190 pacientes en un análisis modificado de intención para tratar. - Febuxostat = 3.101 (aleatorizado no ttº=3, ITT modificado=3.098 Alopurinol=3.097, aleatorizado no tratado=5, ITT modificado=3.092 - FEB completaron = 1324 (42,7%) (razón interrupción = 453 (14,6%). EA ALO completaron = 1.365 (44,1%) (razón interrupción = 446 (14,4%). EA Completaron visitas estudio FEB = 1.704 (55%) ALO = 1.706 (55,1%) FEB completaron=1.324(42.7 %) (razón interrupción=453 (14.6%)EA ALO completaron=1365 (44.1%)(razón interrupción=446 (14.4%)EA. Completaron visitas estudio FEB =1704 (55%) ALO=1706 (55.1%).	Febuxostat (N = 3098) Alopurinol N = 3092 <u>Hazard Ratio (IC95% CI) p Valor</u> - MACE de 4 componentes (medida de desenlace principal fina): (muerte por CV, IM no mortal, accidente cerebrovascular no mortal y angina inestable con revascularización urgente: Nº pacientes (%)= 335 (10.8) 321 (10.4) <u>1.03 (0.87–1.23) IC97% p 0.66 (0.002)</u> - <u>Objetivos secundarios (eventos n, %) ITT modificado:</u> - Muerte Cardiovascular: 134 (4.3); 100 (3.2) HR 1.34 (1.03–1.73) 0.03 Muerte cardíaca súbita: 83 (2.7); 56 (1.8) Muerte causada por insuf. cardíaca: 20 (0.6); 13 (0.4) Muerte causada por acc. cerebrovascular 8 (0.3); 11 (0.4) Muerte causada por IM: 11 (0.4); 6 (0.2) Muerte causada por arritmia: 7 (0.2); 9 (0.3) Muerte causada por enf. valvular cardíaca: 3 (<0.1); 2 (<0.1) Muerte causada por fallo cardiorespiratorio: 1 (<0.1); 1 (<0.1) Muerte causada por hemorragia CV (relacionada con anticoagulación): 0; 1 (<0.1) Muerte causada por enf. arterial periférica: 0; 1 (<0.1) Otras muertes CV (ruptura aneurisma aorta): 1 (<0.1); 0 Infarto miocardio no fatal 111 (3.6); 118 (3.8) 0.93 (0.72–1.21) 0.61 Enf. cerebrovascular no fatal: 71 (2.3); 70 (2.3) 1.01 (0.73–1.41) 0.94	Entre pacientes con gota y enfermedad cardiovascular, el tratamiento con febuxostat dio lugar a índices totales de acontecimientos cardiovasculares adversos importantes similares a los asociados al alopurinol. La mortalidad por todas las causas más alta, que resultó de un desequilibrio en muertes cardiovasculares, fue observada con febuxostat versus con alopurinol.	- Alto porcentaje de abandono de ≈ 50% en promedio (45 – 57%) en los grupos de tratamiento. - Inconsistencia entre los objetivos finales CV fatales y no mortales, muchas de las muertes ocurrieron mientras no recibían ttº de estudio. - Sin un comparador placebo, el diseño del estudio no responde la cuestión de si el alopurinol o febuxostat independientemente conllevan un mayor riesgo de enfermedad CV y mortalidad	1+

			<p>-suspension prematuratt⁹=56,6%, fueron similares en los grupos de febuxostat y alopurinol (57,3% y 55,9%, respectivamente.</p> <p>- Porcentaje de pacientes sin completar las visitas=45,0% (45,0% grupo de febuxostat y 44,9% en el grupo allopurinol).</p> <p>- Mediana duración exposición a febuxostat = 728 días, y la mediana de duración de exposición al alopurinol = 719 días. - La mediana de duración del seguimiento fue de 968 días en el grupo de febuxostat y de 942 días en el grupo de alopurinol.</p>	<p>Revascularización urgente por angina inestable: 49 (1.6); 56 (1.8) 0.86 (0.59–1.26) 0.44</p> <p><u>Compuesto de muerte cardiovascular, infarto miocardio no fatal, o Enf. cerebrovascular no fatal</u> 296 (9.6); 271 (8.8) 1.09 (0.92–1.28) 0.33</p> <p>- Muerte por cualquier causa: 243 (7.8) 199 (6.4) 1.22 (1.01–1.47) 0.04</p> <p><u>Eventos que ocurrieron durante el tratamiento o dentro de los 30 días después de interrupción de tratamiento:</u> <u>End point principal: compuesto de muerte cardiovascular, IAM no fatal, ictus no fatal, o revascularización urgente por angina inestable=</u> Nº, %; Hazard Ratio (IC95%) p Valor 242 (7.8), 238 (7.7);HR 1.00 (0.82–1.22) p= 0.99</p> <p><u>Objetivos finales secundarios</u> Muerte Cardiovascular: 62 (2.0), 41 (1.3); HR 1.49 (1.01–2.22) p 0.047 Infarto miocardio no fatal: 93 (3.0), 106 (3.4); HR 0.87 (0.66–1.15) p 0.32 Ictus no fatal: 59 (1.9), 62 (2.0); HR 0.94 (0.66–1.34) p 0.72 Revascularización urgente por angina inestable: 45 (1.5), 44 (1.4); HR 1.00 (0.66–1.52) p 0.98 <u>compuesto de muerte cardiovascular, IAM no fatal, ictus no fatal =</u> 205 (6.6), 200 (6.5); HR 1.01 (0.83–1.22) p 0.93 Muerte de cualquier causa: 92 (3.0), 72 (2.3); HR 1.26 (0.93–1.72) p 0.14</p>			
--	--	--	---	--	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD
Bardin T. 2017 (CLEAR 2)	ECA internacional, fase III en respuesta inadecuada a Alopurinol con 2 o mas brotes de gota (ARA 1977), ULT ≥8 sem. anterior a dosis minima de 300 mg/día	N = 610 <u>Características:</u> - σ ² n=587 (96.2), - <u>Edad media</u> años (± DE) = 51.2 (10.90) - <u>Duración de gota</u> =	- Lesinurad 200 mg.+ alopurinol n=204 Completaron n=104 Retiradas=41 Completaron 12 meses tt ⁹ n=162	<u>En los objetivos finales secundarios</u> No hubo diferencia estadísticamente significativa a favor de lesinurad. Lesinurad fue generalmente bien tolerado; la dosis de 200 mg. tuvo perfil de seguridad comparable a alopurinol solo. <u>Graves eventos adversos emergentes:</u> eventos adversos= 4.4% lesinurad 200 mg+alopurinol, 9.5% lesinurad 400	Lesinurad agregado al alopurinol demostró la reducción superior del AUs versus la terapia con alopurinol-sola y lesinurad 200 mg. era generalmente bien	- Se calculó un tamaño muestral de aproximadamente 600 pacientes para el reclutamiento, en	1+

	(200 mg en disf. renal moderada) hasta 800-900 mg según dosis aprobada, AUs \geq 6.5 mg/dL en screening y \geq 6.0 mg/dL 7 días antes del día 1. Duración: diciembre 2011-julio 2014.	11,5 \pm 9.26 años - AUs basal= 6,9 \pm 1,2 mg/dL (410 \pm 71 mmol/L). - Factores riesgo CV [n, (%)]: Hipertension=393 (64.4) Hiperlipidemia =255 (41.8) Diabetes Tipo 2 =85 (13.9)	- Lesinurad 400 mg.+ alopurinol n=200 Completaron n=150 Retiradas=50 Completaron 12 meses tt ^o n=145 - Alopurinol n=206 Completaron n=158 Retiradas n=48 Completaron 12 meses tt ^o n=154	mg+alopurinol y 3.9% alopurinol, respectivamente. <u>Enfermedades cardiacas:</u> ALO solo (n=206); Lesinurad 200 mg+ALO (n=204); Lesinurad 400 mg+ALO (n=200): IAM=0; 0; 3(1.5%) Fibrilación auricular=0; 1(0.5); 0 Enf.coronaria=0; 0; 1(0.5%) Trombo intracardiaco=0; 0; 1(0.5%) La proporción de pacientes con TEAEs de eventos CV durante el estudio era baja y similar en los grupos de tt ^o . <u>Incidencias de MACE (eventos graves CV incluyó muerte CV, IAM no-fatal y ictus no-fatal)</u> eran bajas similarmente = 3 MACE en el estudio, todas con lesinurad 400 mg. También bajas tasas de MACE se comunicaron en el “open-label” estudio de seguridad a largo plazo con Alopurinol evaluando desenlaces en Gota (LASSO) con un 0.58% durante 6 meses de MACE con allopurinol (tasa incidencia= 1.42 / 100 pacientes-año). Se produjeron eventos adversos relacionados con el riñón en 5,9% de lesinurad 200 mg + alopurinol, 15,0% de lesinurad 400 mg + alopurinol y 4,9% de grupos de alopurinol solo, con elevación de la creatinina sérica \geq 1,5 \times basal en 5,9%, 15,0% y 3,4%, respectivamente.	tolerado en pacientes con la gota, lo cual garantizaba ésta terapia adicional.	una asignación de aproximadamente 200 pacientes a cada brazo del tratamiento, para proporcionar una potencia superior al 90% y detectar una diferencia en la tasa de respuesta entre los grupos de tratamiento si el grupo alopurinol solo tuviera una tasa de respuesta del 30% y los grupos de lesinurad tenían tasas de respuesta tan bajas como el 48%..	
--	--	--	---	---	--	--	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD
Saag, K. G 2017 CLEAR 1	ECA fase III de 12 meses, multicéntrico, 1:1:1, doble ciego, con placebo, en Estados	N= 2.377 pacientes examinados, n=607. Se retiraron los 1.770 pacientes antes de aleatorizar, incluyendo 1.709 que fallaron el cribado y 61 que retiró su consentimiento.	- Lesinurad 200 mg + alopurinol (n=201), completaron n=151 (7 EA, 1 exitus), completaron 12 meses tt ^o n =140. - Lesinurad 400 mg + alopurinol (n=201) completaron n=150 (8	N=2377 cribados, n aleatorizados = 607, alopurinol solo, lesinurad 200 mg + alopurinol y lesinurad 400 mg + alopurinol, respectivamente. <u>Eventos adversos emergentes con tratamiento (TEAES)</u> IAM= 0%, 0,5% y 1,5%. Se notificaron TEAEs graves en 5,5%, 4,5% y 8,0%, respectivamente. Los TEAES graves: en más de 1 paciente en cualquier grupo del tratamiento incluyeron el accidente cerebrovascular (2 pacientes) en alopurinol solamente,	Lesinurad es un nuevo inhibidor selectivo de la reabsorción del ácido úrico para el tratamiento de la gota en combinación con los inhibidores de la xantina oxidasa. La terapia combinada	- Se planificó un tamaño muestral de 600 pacientes a reclutar, para obtener una asignación de 200 a cada brazo de tratamiento. - En los análisis de seguridad de CV, las comorbilidades de CV y los factores de riesgo	1+

Unidos. En 138 sitios	<p><u>Características:</u> - $\sigma=567(94\%)$ - edad media (DE)= $51,9 \pm 1,3$ años - duración de la gota=$11,8, \pm 9,4$ años - [AU] basal suero = $6,94 \pm 1,27$ mg/dl - dosificación del alopurinol=$306,6 \pm 59,58$ mg/día.</p>	<p>EA), completaron 12 meses $tt^{\circ} n =141$. - PBO +alopurinol (n=201) completaron n=152 (5 EA), completaron 12 meses $tt^{\circ} n =149$. Un total de 150 pacientes (24,9%) se retiró durante el estudio, con porcentajes similares en grupos alopurinol solo (24,4%), lesinurad 200 mg+alopurinol (24,9%), y lesinurad 400 mg+alopurinol (25,4%). N=603 al menos 1 dosis de medicación de estudio.</p>	<p><i>enfermedad de la arteria coronaria (2 pacientes) en el grupo lesinurad 200 mg + allopurinol y IAM (3 pacientes y insuf. cardiaca congestiva (2 pacientes) en lesinurad 400 mg + allopurinol.</i> <u>Análisis de seguridad cardiovascular.</u> Los TEAEs fueron adjudicados como eventos de CV en 3,5% (n = 5 7), 4,5% (n = 5 9), y 4,0% (n = 5 8), respectivamente, de aquellos que tomaban alopurinol solo, lesinurad 200 mg más alopurinol, y lesinurad 400 mg más alopurinol. -<u>los criterios adjudicados por comité independiente CEAC (Cardiovascular Events Adjudication Committee) para MACE (eventos adversos cardiovasculares graves)</u> fueron satisfechos por 2 pacientes (3 eventos) en el alopurinol solo, 2 pacientes (2 eventos) en el del lesinurad 200 mg. más alopurinol, y 3 pacientes (3 eventos) en los grupos del lesinurad 400 mg más alopurinol. Se notificaron puntos finales CV no MACE en 4 pacientes (5 eventos), 2 pacientes (2 eventos) y 3 pacientes (4 eventos) en los grupos respectivos.</p>	<p>con lesinurad y alopurinol puede representar una opción del tratamiento para los pacientes con la gota en quienes los niveles objetivos de la UA del suero no se pueden alcanzar con un inhibidor de la xantina oxidasa solamente y la terapia adicional se justifica.</p>	<p>estuvieron presentes en el 80% de los pacientes al inicio, reflejando las altas tasas de enfermedad CV en los pacientes con gota.</p>
-----------------------	--	--	---	---	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD
Dalbeth N. 2017. (CRYSTAL trial)	ECA de tratamiento combinado en sujetos con gota tofácea subcutánea con lesinurad y febuxostat (CRYSTAL) fase III multicéntrico, multinacional, doble ciego, con placebo, que evaluó la eficacia y la seguridad.	<p>- N=1.045 pacientes examinados, n=330 aleatorizados. Los restantes 715 pacientes retirados antes de la aleatorización</p> <p><u>Características:</u> - σ 309 (95,4%) y blancos (79,9%), con una - edad años (media\pmDE)= $54,1 \pm 11,0$ - tiempo desde diag^o de gota (media\pmDE)= $14,7 \pm 10,9$ años. - niveles del suero de AU (media\pmDE)= $8,7 \pm 1,6$ mg/dl en la investigación y $5,3 \pm 1,6$</p>	<p>- N=1.045 pacientes examinados, n=330 aleatorizados. - FBX 80 mg.+ PBO n=109 (completaron n=87) (retiradas n=22, completaron 12 meses $tt^{\circ} n=83$) - LESU 200 mg.+ FBX 80 mg.n=106 (completaron n=79) (retiradas n=27, completaron 12 meses $tt^{\circ} n=76$)</p>	<p>- Exitus: 1 en el grupo lesinurad 200 mg más febuxostat (debido a paro cardíaco) y 1 en el grupo de lesinurad 400 mg más febuxostat (debido a insuficiencia cardíaca congestiva). - <u>Análisis de seguridad cardiovascular:</u> <u>TEAEs clasificados como eventos CV</u> = 1,8%, 5,7%, y 3,7% en los grupos de febuxostat, Lesinurad 200 mg más febuxostat, y lesinurad 400 mg más febuxostat, respectivamente, con eventos CV serios en 0,9%, 2,8%, y 3,7%, respectivamente. Todos los pacientes que informan del evento CV tuvieron ≥ 1 comorbilidad CV y/o historia de enf. CV.</p>	<p>El tratamiento combinado con lesinurad y febuxostat proporciona un mecanismo de doble acción, que aborda la excreción de ácido úrico y la producción de urato, y puede representar una opción de tratamiento para</p>	<p>- Se calculó muestra de 315, para asignación de 105 a cada grupo. - asignación aleatoria mediante un sistema "centralized interactivo Voice Response System Web", con una ratio 1:1:1. - La revisión de la seguridad CV fue conducida por un Comité de eventos cardiovasculares independiente. Los EAs fueron evaluados para una relación CV potencial, con categorización en eventos CV adversos importantes (MACE) y finales que no son de MACE. - -</p>	(1+)

	El estudio, se llevó a cabo en Norteamérica, Europa, Australia, y Nueva Zelanda, en 102 sitios de estudio	mg/dl en la aleatorización (basal), después de 3 semanas de tratamiento con febuxostat 80 mg. - tofo objetivo, al inicio, número medio \pm DE = 1,8 \pm 1,2, y el área media \pm DE 293.6 \pm 234.6 mm ² .	- LESU 400 mg.+ FBX 80 mg. n=109 (completaron n=84) (retiradas n=25, completaron 12 meses ttº n=76) - Profilaxis de brotes de gota con colchicina (0.5 o 0.6 mg 1 /día, protocolo) o un AINE	- MACE: El Comité de adjudicación de eventos cardiovasculares determinó que los criterios MACE fueron cumplidos por 1 paciente (1 evento) en el grupo de febuxostat, 2 pacientes (2 eventos) en el lesinurad 200 mg más febuxostat, y 2 pacientes (4 eventos) en el lesinurad 400 mg más febuxostat. Se notificaron resultados finales CV sin MACE en 0 pacientes, 2 pacientes (2 eventos) y 2 pacientes (3 eventos), respectivamente.	los pacientes con gota tofácea que están tomando febuxostat y necesitan terapia.	Poco nº de ♀ y alto porcentaje de pacientes que ya habían obtenido nivel sérico de AU \leq 5.0 mg/dl en aleatorización después de 3 sem. de febuxostat. - - La duración relativamente corta limitó la cantidad potencial de resolución de tofos y la disminución en brotes de gota.	
--	---	--	---	---	--	---	--

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD
Dalbeth. (extensión del ECA CRYSTAL)	Estudio de extensión opcional para todos los pacientes que completaron el tratamiento en el estudio CRYSTAL de 12 meses ("estudio core") elegibles para participar, para incluir un período de ttº de hasta aproximadamente 5 años. Los que completaron el estudio principal sobre lesinurad 200 mg más febuxostat 80 mg o lesinurad 400 mg más febuxostat 80 mg continuaron en mismas dosis de lesinurad y febuxostat en el estudio de extensión "200CONT" y "400CONT"	- N= 235 completaron estudio principal, n= 196 (83.4%) reclutados en la fase de extensión. n=149 (76%), completaron fase extensión hasta mes 12 y 124 (63,3%) hasta mes 24. Características: - σ (n,%)=188 (95.91%), - edad años (media)= 52,45 - AUs media=4,4	- lesinurad 200 mg más febuxostat 80 mg o lesinurad 400 mg más febuxostat 80 mg en el estudio de extensión ("200CROSS" y "400CROSS," respectivamente) - <i>estudio Core:</i> 200CONT (n = 64) (PY = 59.4) 200CROSS(n = 33)(PY = 30.6) 400CONT (n = 65) (PY = 60.2) 400CROSS(n = 34)(PY = 31.5) - <i>Estudio Core + estudio extensión:</i> 200CONT (n = 64) (PY= 173.6) 200CROSS (n = 33)(PY = 61.9) 400CONT (n = 65) (PY= 180.6) 400CROSS (n = 34)(PY = 61.7) - Profilaxis del brote de gota a todos en el estudio de extensión para mantener cegamiento del estudio principal. Como en el estudio principal, colchicina 0,5 o 0,6 mg día o un AINE con/sin inhibidor de la bomba de protones.	- MACE: El Comité de adjudicación de eventos cardiovasculares determinó que los criterios MACE fueron cumplidos por: Estudio principal: 200CONT (n = 64) (PY = 59.4): MACE=0 200CROSS (n = 33) (PY = 30.6): MACE= 0 400CONT (n = 65) (PY = 60.2): MACE= 1 (1.7) 400CROSS (n = 34) (PY = 31.5): MACE= 0 Estudio principal + estudio extensión 200CONT (PY = 173.6) MACE=1 (0.6) 200CROSS (PY = 61.9) MACE= 0 400CONT (PY = 180.6) MACE=2 (1.1) 400CROSS (PY = 61.7) MACE= 0 Eventos cardiovasculares adjudicados: Estudio principal: 200CONT= 3 (5.1) 200CROSS= 0 400CONT = 3 (5.0) 400CROSS= 0 Estudios principal más extensión: 200CONT= 4(2.3)200CROSS=1 (1.6) 400CONT= 4(2.2)400CROSS=2 (3.2)	En este estudio de extensión, el tratamiento continuado de la combinación con lesinurad y febuxostat mantuvo niveles más bajos de AUs hasta 24 meses en pacientes con gota tofácea que no pudieron alcanzar el AUs objetivo con febuxostat solamente. Hubo una tendencia persistente hacia la resolución de tofos y la reducción en porcentaje de brotes. No se evidenciaron nuevos problemas de seguridad con una exposición prolongada al tratamiento combinado. Se	- fueron aleatorizados 1:1 utilizando un sistema de respuesta de voz/web interactiva. - La dosis de lesinurad fue cegada hasta el bloqueo de la base de datos del estudio principal y todos los pacientes habían alcanzado al menos el mes 12 en el estudio de extensión, después de lo cual los pacientes pasaron a "open label". - Los datos de seguridad fueron revisados por un comité independiente, un Comité de adjudicación de eventos renales y un Comité de adjudicación de desenlaces finales cardiovasculares	(1+)

	respectivamente, sin Interrupción en ttº. - El estudio, se llevó a cabo en 73 sitios de estudio en seis países: Estados Unidos, Canadá, Polonia, Suiza, Australia y Nueva Zelanda.				observaron EAs renales, incluyendo elevaciones de sCr, después del primer año de tratamiento, y el monitoreo continuo renal es importante para tratamiento con lesinurad a largo plazo.	designado por el patrocinador del estudio. - La dosis de lesinurad se redujo, según una enmienda del Protocolo, de 400 a 200 mg/día en 47 pacientes.	
REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD
Tausche A.K. 2017 (LIGHT)	ECA fase 3, doble ciego, multicéntrico, con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de lesinurad 400 mg diarios. El estudio, realizado en Norteamérica, Europa, Australasia, Sudáfrica y Nueva Zelanda, incluyó un período de cribado aproximado de 28 días (visita de cribado al día 1), un período de tratamiento de 6 meses de doble ciego y un período de seguimiento de seguridad de 14 días si los pacientes no estaban inscritos en el estudio de extensión	N = 214 <u>Características:</u> - σ =195 (91,12%) - edad media= 54,4 años; - duración de la gota 11,2 años).	- Lesinurad 400 mg n=107 Retiradas n = 23 Completaron estudio n = 84 Completaron ttº n =72 Estudio exten-sión n= 65 - Placebo n=107 Retiradas n= 13 Completaron estudio n=94 Completaron ttº n=90 Estudio extensión n=78	- <u>Análisis de seguridad CV</u> : 1 TEAE clasificado como un evento CV fue reportado en cada grupo. Hubo una muerte por causas desconocidas. - <u>eventos MACE</u> : Durante el estudio de extensión se produjeron dos (una muerte por causa desconocida y un infarto de miocardio no fatal) (adjudicado como evento MACE) en el grupo de lesinurad 199 días después de la primera dosis de lesinurad. La muerte fue considerada inesperada y considerada por el investigador y patrocinador no relacionada con lesinurad. Un paciente tuvo un TEAE no grave de angina de pecho en el grupo del placebo. Ambos pacientes tenían uno o más comorbilidades CV en la basal.	En pacientes con gota e intolerancia/contraindicación a XOIs, lesinurad 400 mg en monoterapia demostró descenso de AUs superior en comparación con placebo, con efectos sostenidos hasta 18 meses. Debido a una alta incidencia de elevaciones de la creatinina sérica y eventos adversos relacionados con la renal, incluyendo eventos adversos graves con lesinurad 400 mg, lesinurad no debe utilizarse como monoterapia.		1+

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD
Sundy J.S. et al 2011	Se realizaron dos ECA de Pegloticasa paralelos, de replicabilidad, aleatorizados, de 6 meses, doble ciego, con placebo (C0405 y C0406), en 56 sitios de prácticas de Reumatología en los Estados Unidos, Canadá y México entre el 2006 de junio y el 2007 de octubre.	- N= 225 <u>Características:</u> <u>- C0405</u> - Edad años media (±DE)= 58.2 (±15); 55.1 (±13); 57.2 (±13). - σ (n, %)= 30 (69.8); 35 (85.4); 15 (75.0) - Duracion gota años, media (±DE)= 16 (14); 16 (11); 12 (9). <u>C0406</u> - Edad años media (±DE)= 54.3 (±16) 53.9 (±14) 53.8 (±11). - σ (n, %)= 38 (91.5) 34 (79.1) 21 (91.3).	- N= 225 participantes (109 en el ECA C0405 y 116 en el ECA C0406) aleatorizados a los 3 grupos de estudio (pegloticasa bisemanal o mensual o placebo) en una proporción de 2:2:1. <u>C0405</u> Pegloticasa quincenal (n = 43) Pegloticase mensual (n = 41) Placebo (n = 20) <u>C0406</u> Pegloticasa quincenal (n = 42) Pegloticasa mensual (n = 43) Placebo (n = 23) - Todos los análisis de disminución de uricemia, eficacia clínica y tolerabilidad (excepto las muertes) se llevaron a cabo en una población con intención de tratar modificada (n = 212; 104 en el ensayo C0405 y 108 en el ensayo C0406) que comprendía a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos 1 perfusión.	- <i>Exitus</i> = 7 (4 entre los pacientes asignados a pegloticasa y 3 en el grupo placebo) entre la aleatorización y el cierre de la base de datos de estudio (15 de febrero de 2008). Un paciente aleatorizado al placebo murió antes de la primera perfusión; 3 pacientes, cada uno asignado a pegloticasa, murió durante el período del tratamiento de 6 meses; y 3 pacientes (1 asignado a pegloticasa y 2 placebo) murieron después de completar el período del tratamiento. - <i>EAs CV</i> = 2 muertes durante el período de tratamiento (1 paro cardíaco en un hombre de 61 años y una arritmia en un hombre de 69 años) en el grupo quincenal de pegloticasa. La tercera muerte del período del tratamiento resultó de fallo renal en un hombre de 64 años (caso pegloticasa mensual) que se retiró de la diálisis iniciada durante una hospitalización. - <i>Eventos del APTC</i> = 3 fueron identificados por el Comité de adjudicación: 2 muertes CV en pacientes tratados con pegloticasa quincenal (descrito en el párrafo previo) y 1 infarto de miocardio no mortal en pegloticasa mensual. Todos los eventos de APTC ocurrieron en pacientes con 4 o más factores de riesgo de CV al inicio. <u>Puntuación HAQ-DI (Índice Discapacidad)</u> Cambio en visita final, media (DE) (MCID ≥0.22)= <u>Pegloticasa Quincenal</u> [IC 95%] (cuartiles) -0.22 (0.64) (n = 77)	Durante este estudio se produjo un número relativamente pequeño de diversos, aunque graves CV. A pesar del 4 veces mayor número de pacientes que recibieron pegloticasa vs placebo, el perfil de riesgo de CV elevado de esta población, y la ausencia de un mecanismo convincente que conecta pegloticasa con EAs CV, el desequilibrio numérico observado en estos eventos subraya la necesidad de atención en la selección de pacientes para el tratamiento con pegloticasa. Todos los pacientes que tenían eventos CV graves tenían factores de riesgo de CV de base o eventos previos; por lo tanto, las medidas para estabilizar las comorbilidades del CV antes y durante el	- Las fotografías digitales estandarizadas en serie de manos y pies y hasta otros 2 sitios con tofos fueron obtenidas y comparadas por un lector central ciego que usaba mediciones cuantitativas asistidas por computadora. - Una población con intención de tratar modificada (pacientes aleatorizados que recibieron al menos 1 perfusión). Se describe la aleatorización y se estratificó para asegurar un número comparable de pacientes con tofos en cada grupo.	1+

		<p>- Duracion gota años, media (±DE)= 15 (11); 16 (9); 15 (10).</p>	<p>A partir de la semana 1, los pacientes recibieron 2 horas de infusiones IV de 250 mL de ClNa al 0,9% con pegloticasa 8 mg en cada perfusión (grupo de tratamiento quincenal), pegloticasa 8 mg alternando con placebo (grupo de tratamiento cada 4 semanas o mensual), o placebo (grupo placebo). La profilaxis se continuó durante el estudio (colchicina, 0.6 mg 1 o 2/día, o AINE)</p>	<p>[-0.37 a -0.08](-0.50;-0.12; 0; 00), p=.01 <u>Pegloticasa Mensual</u> -0.20 (0.55) (n = 78) [-0.32 a -0.07](-0.50; -0.06; 0; 00), p=.01 <u>Placebo</u> 0.02 (0.41) (n = 43) [-0.11 a 0.15] (-0.12; 0.00; 0.25) <u>Puntuación HAQ-dolor</u> Cambio en visita final, media (DE) (MCID ≥10)= <u>Pegloticasa Quincenal</u> [IC 95%] (cuartiles) -11.4 (33.8) (n = 78) [-19.1 a -3.8](-37.0; -8.0;8.0) P valor=.03 <u>Pegloticasa mensual</u> [IC 95%] (cuartiles) -6.9 (27.0) (n = 78) [-13.0 a -0.8] (-22.0, -2.5, 8.0) P valor=.14 <u>Placebo</u> 1.4 (30.0) (n = 43) [-7.9 to 10.6] (-15.0, -1.0, 14.0) <u>SF-36 resumen puntuación componente fisico: cambio en visita final, media (DE) [IC95%] (cuartiles) valor P (MCID ≥2.5)= 4.4 (9.4) (n = 77)</u> [2.3 a 6.5] (-1.2, 3.1, 9.9) P.01 <u>/ Pegloticasa mensual</u> 4.9 (8.5) (n = 77) [3.0 to 6.9] (-0.1, 3.0, 10.5) P .002 <u>/ Placebo</u> -0.3 (9.0) (n = 43) [-3.1 to 2.5] (-4.0, -0.1, 3.1)</p>	<p>tratamiento con pegloticasa serían apropiadas.</p>	<p>- Se realizo calculo de tamaño muestral.</p>
--	--	---	--	--	---	---

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES de los autores del estudio	COMENTARIOS del revisor	CALIDAD
Terkeltaub R. 2019.	Los datos de seguridad se agruparon a partir de tres ECA (considerados como Core): CLEAR 1 y CLEAR 2, ambos con alopurinol, y CRYSTAL, con febuxostat, de fase III, y 12 meses, que evaluaron Lesunirad (LESU) 200 y 400 mg/día combinados con un IXO (inhibidor xantino oxidasa) (LESU200 XO1 y LESU400 XO1), y dos estudios de extensión de 12 meses. Para ajustarse a la duración del tratamiento, los eventos adversos surgentes del tratamiento (TEAEs) se expresaron como índices de incidencia ajustados a la exposición (pacientes con eventos por 100 años-persona).	N total = 1.332 pacientes fueron expuestos a LESU durante los periodos de estudio denominados núcleo y extensión: LESU200 XO1 (n = 666) y LESU400 XO1 (n = 666). <u>Características:</u> - $\sigma = 95\%$ - edad promedio = 52 años - índice de masa corporal = 34 kg / m^2 . - - duración media de la gota = 12 años con una experiencia promedio de seis brotes de gota en los 12 meses anteriores	- <i>Estudios principales o núcleo CLEAR 1 y 2;</i> <i>CLEAR:</i> Lesinurad 200 mg+IXO (n = 511) Lesinurad 400 mg+IXO (n = 510) Placebo+IXO. - <i>Estudios de extension no controlados:</i> Continua Lesinurad 200 mg+IXO (n=666) Continua Lesinurad 400 mg+IXO (n=666). Después de placebo + IXO se aleatoriza y continua extensión de Lesinurad 200 mg+IXO y Lesinurad 400 mg + IXO	- <i>Tasas MACE (eventos adversos mayores cardiovasculares / eventos adversos CV</i> En los <i>estudios principales</i> , había 4 MACEs adjudicados que ocurrieron en 3/516 pacientes (0,6%) en IXO solamente, 4 en 4/511 pacientes (0,8%) en LESU200 IXO, y 9 en 8/510 pacientes (1,6%) en LESU400 IXO. La mayor incidencia con LESU 400 IXO fue impulsada por una mayor incidencia de <i>infarto de miocardio no mortal</i> (IXO, 1; LESU200 IXO, 2; LESU400 IXO, 7). <i>En los estudios de extensión de los principales</i> , hubo 17 MACE en 16/666 pacientes (2,4%) en el grupo LESU200 IXO y 17 eventos en 15/66 pacientes (2,3%) en el grupo LESU400 IXO. - <i>TEAE:</i> La mayor incidencia de infarto de miocardio no mortal observado con LESU400 IXO en los estudios principales se mantuvo en los ensayos de extensión (LESU200 IXO 5; LESU400 IXO 9). El TEAE cardiaco individual más común era angina. En los <i>estudios centrales</i> , el EAIR (incidencia ajustada a la exposición) fue 0,5 pacientes con un evento por 100 PY con un IXO solo, 1,0 con LESU200 IXO y 1,5 con LESU400 IXO, y fue 0,5 y 0,6 con LESU200 IXO y LESU400 IXO, respectivamente, en <i>los estudios de extensión</i> . El TEAE vascular más común fue la hipertensión. - MACE: Pacientes con MACE por 100 personas/año [IC95%]= <i>Estudios core o principales:</i> IXO solo=0,71[0,15 a 2,08] (n=516) (PY=421,3) LES200+IXO=0,96[0,26 a 2,47] (n=511) (PY=414,6) LES400+IXO=1,94[0,84 a 3,82] (n=510) (PY=413,0) <i>Estudios principales+ extensión:</i> 200CONT+IXO=1,24[0,71 a 2,01] (n=666) (PY=1295,4) 400CONT+IXO=1,17[0,65 a 1,93] (n=666) (PY=1284,3) <u>Algún TEAE grave: IXO solo; LES200 + IXO; LES400 + IXO; 200CONT + IXO; 400CONT + IXO=</u>	A la dosis aprobada de 200 mg una vez al día combinada con un XO1, el Lesinurad no aumentó los eventos renales, cardiovasculares u otros efectos adversos comparados con XO1 solos, excepto para elevaciones de sCr. Con la extensión de la exposición en los estudios principales de la extensión, el perfil de seguridad era constante con el observado en los estudios principales, y no se identificaron ningunas nuevas preocupaciones de la seguridad.	Los TEAEs se expresaron como índices de incidencia ajustados a la exposición (EAIRs), definidos como el número de pacientes con eventos por 100 personas-años (PY). No se realizaron análisis estadísticos, excepto para MACE, donde se utilizó el método exacto de Poisson para calcular el 95% de IC. Las evaluaciones de seguridad incluyeron eventos adversos surgentes del tratamiento (TEAEs); principales eventos cardiovasculares adversos (MACE): muerte cardiovascular (CV), infarto de miocardio o accidente cerebrovascular; CV y TEAEs vasculares; y los TEAEs de la litiasis del riñón y relacionados.	(1-)

				<p>29 (7,1); 24 (6,1); 44 (11,3); 79 (6,3); 97 (7,8). Infarto agudo miocardio: 0; 1 (0,3); 4 (1,0); 3 (0,2); 5 (0,4). Enfermedad arterias coronarias: 0; 3 (1,8); 2 (0,5); 4 (0,3); 4 (0,3).</p>			
--	--	--	--	--	--	--	--

Trasplante de órgano sólido

Pregunta clínica 6

¿Cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad del tratamiento en pacientes con gota y trasplante de órgano sólido?

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO												
Jacobs 1997	<p>Diseño:</p> <p>Serie de casos prospectiva.</p> <p>Objetivos:</p> <p>Evaluar si el tratamiento con micofenolato mofetil es una alternativa a la azatioprina en el tratamiento de pacientes con trasplante renal y gota para evitar la toxicidad medular.</p> <p>Localización y período de realización:</p> <p>Francia.</p> <p>Un solo centro.</p>	<p>Población:</p> <p>Pacientes con trasplante renal y artritis gotosa aguda recurrente.</p> <p>Intervención o característica común:</p> <p>Tratamiento con alopurinol.</p> <p>* Se cambió tratamiento inmunosupresor con azatioprina por micofenolato mofetil por episodios recurrentes de gota con el objetivo de iniciar tratamiento con alopurinol.</p> <p>Efectos:</p> <p>- Niveles séricos de:</p> <p>.. ácido úrico</p>	<p>Nº casos:</p> <p>5 casos</p> <p>Criterios casos:</p> <p>Pacientes con trasplante renal con artritis gotosa aguda recurrente en los que se realiza cambio de tratamiento inmunosupresor con azatioprina por micofenolato mofetil con el objetivo de poder iniciar tratamiento hipouricemiante con alopurinol.</p> <p>Período de seguimiento:</p>	<p>5 pacientes:</p> <p>- edad media: 54 ± 4 años</p> <p>- tiempo medio desde el trasplante: 6.9 ± 0.6 años</p> <p>Dosis alopurinol:</p> <p>- 200 mg/día en cuatro pacientes</p> <p>- 100 mg/día en un paciente</p> <p>Se cambió tratamiento inmunosupresor con azatioprina (dosis media 1.3 ± 0.2 mg/Kg/día) por micofenolato mofetil (2 gr/día).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Basal</th> <th>Tras inicio alopurinol y micofenolato</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ácido úrico ($\mu\text{mol/l}$)</td> <td>568 ± 62</td> <td>446 ± 51</td> </tr> <tr> <td>Creatinina ($\mu\text{mol/l}$)</td> <td>197.7 ± 7</td> <td>221 ± 14</td> </tr> <tr> <td>Leucocitos (mm^3)</td> <td>6400 ± 843</td> <td>5840 ± 978</td> </tr> </tbody> </table>		Basal	Tras inicio alopurinol y micofenolato	Ácido úrico ($\mu\text{mol/l}$)	568 ± 62	446 ± 51	Creatinina ($\mu\text{mol/l}$)	197.7 ± 7	221 ± 14	Leucocitos (mm^3)	6400 ± 843	5840 ± 978	<p>Los datos sugieren que los metabolismos de alopurinol y micofenolato mofetil no interfieren.</p> <p>En pacientes con trasplante renal y gota, la azatioprina puede sustituirse por micofenolato mofetil para asegurar la seguridad de alopurinol.</p> <p>* El alopurinol disminuye los niveles séricos de ácido úrico.</p>	3
	Basal	Tras inicio alopurinol y micofenolato																
Ácido úrico ($\mu\text{mol/l}$)	568 ± 62	446 ± 51																
Creatinina ($\mu\text{mol/l}$)	197.7 ± 7	221 ± 14																
Leucocitos (mm^3)	6400 ± 843	5840 ± 978																

	<p>No se indica fecha de realización.</p>	<p>.. creatinina</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recuento leucocitario <p>* Antes y después del inicio de tratamiento con alopurinol.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos relacionados con alopurinol. <p>Periodo seguimiento:</p> <p>Seguimiento medio: 10 ± 3 semanas.</p>	<p>Seguimiento 10 ± 3 semanas</p> <p>Nº y porcentaje pérdidas:</p> <p>No hay.</p>	<p>No se observaron eventos adversos relacionados con alopurinol</p>	<p>Comentarios de los revisores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serie de casos con escaso tamaño muestral. - Estudio en pacientes con trasplante renal y tratamiento con micofenolato mofetil como inmunosupresor. - Medidas de desenlace evaluadas: niveles séricos de ácido úrico y eventos adversos. 	
--	---	--	--	--	---	--

<p>Neal 2001</p>	<p>Diseño:</p> <p>Estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas</p> <p>Objetivos:</p> <p>Valorar la prevalencia de hiperuricemia y gota en pacientes con trasplante hepático y tratados con ciclosporina A y tacrólimus.</p> <p>Localización y periodo de realización:</p> <p>Reino Unido</p> <p>De 01/01/1994 a 25/11/1998</p>	<p>Población:</p> <p>Pacientes con trasplante hepático en tratamiento inmunosupresor con ciclosporina A y tacrólimus</p> <p>Intervención o característica común:</p> <p>Tratamiento con alopurinol (no se indica dosis). * Tratamiento inmunosupresor para el trasplante hepático: tacrólimus, ciclosporina A o rapamicina</p> <p>Efectos:</p> <p>- Niveles séricos de ácido úrico.</p> <p>* Definición hiperuricemia:</p> <p>.. varones > 0.45 mg/dl</p> <p>.. mujeres > 0.36 mg/dl</p> <p>- Niveles séricos de creatinina.</p> <p>- Niveles séricos de creatinina antes y después de tratamiento con alopurinol en los tratados (media de la creatinina tres meses antes y tres después)</p> <p>- Desarrollo de gota (artritis aguda monoarticular en</p>	<p>Nº casos:</p> <p>- 134 pacientes consecutivos.</p> <p>- Sólo 8 cumplen criterios para responder a la pregunta planteada en esta revisión.</p> <p>Criterios casos:</p> <p>Pacientes con trasplante hepático que desarrollan hiperuricemia según criterios establecidos</p> <p>Periodo seguimiento:</p> <p>3 meses</p> <p>Nº y porcentaje pérdidas:</p> <p>No se indica</p>	<p>- 134 pacientes consecutivos.</p> <p>.. 70 varones y 64 mujeres</p> <p>.. Tiempo medio desde trasplante 39.6 ± 1.4 meses</p> <p>.. Tratamiento inmunosupresor:</p> <p>88 ciclosporina A</p> <p>43 tacrólimus</p> <p>3 rapamicina</p> <p>- Prevalencia de hiperuricemia:</p> <p>.. Global: 47% (n = 63):</p> <p>.. Tratados con ciclosporina A: 51%</p> <p>.. Tratados con tacrólimus: 42%</p> <p>(diferencia entre ciclosporina A y tacrólimus no estadísticamente significativa).</p> <p>- Desarrollo de gota: 8 pacientes (6%)</p> <p>.. 4 en tratamiento con ciclosporina A</p> <p>.. 4 en tratamiento con tacrólimus.</p> <p>.. Hombre/mujer: 7/1</p> <p>.. Tiempo medio desde trasplante de 25 ± 5 meses.</p> <p>.. Uno de los pacientes que desarrolló gota tras trasplante tenía historia previa de gota.</p> <p>.. Ninguno de los pacientes que desarrollo gota recibió tratamiento diurético.</p> <p>.. Los pacientes que desarrollaron gota tenían nivel de urato y creatinina mayores que los pacientes con hiperuricemia que no desarrollaron gota, sin alcanzar significación estadística.</p>	<p>- Hay una importante asociación entre trasplante hepático y desarrollo de hiperuricemia.</p> <p>- El tratamiento con alopurinol reduce de forma significativa la creatinina sérica en pacientes con trasplante hepático y gota o hiperuricemia y aumento de creatinina sin gota.</p> <p>* El tratamiento con alopurinol normaliza la uricemia en todos los pacientes con trasplante hepático y gota o hiperuricemia y aumento de creatinina sin gota.</p> <p>Comentarios de los revisores:</p> <p>- Estudio con tamaño muestral pequeño (sólo incluye 8 pacientes con gota).</p> <p>- Estudio en un grupo muy concreto de pacientes (trasplante hepático y tratamiento con</p>	<p>3</p>
-------------------------	--	--	--	--	--	----------

		<p>pacientes con hiperuricemia).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Historia previa de gota. - Tipos de inmunosupresión utilizada. - Uso concomitante de diuréticos u otros fármacos que pudiesen contribuir al desarrollo de gota. <p>Periodo seguimiento:</p> <p>En los pacientes que recibieron tratamiento con alopurinol se realizó un seguimiento de 3 meses.</p>		<p>- Se trató con alopurinol a 18 pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> .. los 8 pacientes que desarrollaron gota .. 10 pacientes con hiperuricemia y aumento de creatinina sin gota. .. La uricemia se normalizó en los 18 pacientes. .. En 15 disminuyó la creatinina sérica a los tres meses de tratamiento (de 177.1 ± 15.6 a $160.4 \pm 13.2 \mu\text{mol/l}$ [$= 3.19 \pm 0.28$ a $2.88 \pm 0.23 \text{ mg/dL}$]; $p = 0.01$). - No se administró tratamiento hipouricemiante al resto de pacientes con hiperuricemia ($n = 45$). 	<p>ciclosporina A o tacrólimus).</p> <ul style="list-style-type: none"> - El período de seguimiento es corto, lo que podría ser un sesgo al evaluar tanto la aparición de hiperuricemia como el desarrollo de gota. 																
Navascues 2002	<p>Diseño:</p> <p>Estudio prospectivo y abierto.</p> <p>Objetivos:</p> <p>Investigar si la combinación de alopurinol y micofenolato mofetil induce toxicidad sobre la médula ósea en pacientes con trasplante renal e</p>	<p>Población:</p> <p>Pacientes con trasplante renal hiperuricemia severa y gota articular.</p> <p>Intervención o característica común:</p> <p>Alopurinol 100 mg/día</p> <p>* Tratamiento inmunosupresor con prednisona, micofenolato mofetil y ciclosporina A</p>	<p>Nº casos:</p> <p>22 pacientes</p> <p>Criterios casos:</p> <p>Pacientes con trasplante renal, hiperuricemia severa y gota articular</p> <p>* Tratamiento inmunosupresor con prednisona, micofenolato mofetil y ciclosporina A</p>	<p>22 pacientes</p> <ul style="list-style-type: none"> - 15 varones y 7 mujeres - Edad media: 44 ± 14 años <p>Se excluyeron 3 pacientes: 1 por intolerancia a micofenolato mofetil y 2 por falta de datos</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Basal</th> <th>30 días</th> <th>60 días</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Uricemia (mg/dl)</td> <td>13.5 ± 1.5</td> <td>8.7 ± 1.5</td> <td>8.3 ± 1.3</td> <td>< 0.0001</td> </tr> <tr> <td>Leucocitos</td> <td>8564 ± 3294</td> <td>8499 ± 2102</td> <td>8019 ± 2143</td> <td>0.5</td> </tr> </tbody> </table>		Basal	30 días	60 días	p	Uricemia (mg/dl)	13.5 ± 1.5	8.7 ± 1.5	8.3 ± 1.3	< 0.0001	Leucocitos	8564 ± 3294	8499 ± 2102	8019 ± 2143	0.5	<p>La asociación de alopurinol y micofenolato no induce toxicidad en médula ósea y es seguro para el tratamiento de la gota articular e hiperuricemia en pacientes con trasplante renal.</p> <p>* Alopurinol disminuye la uricemia en pacientes con</p>	3
	Basal	30 días	60 días	p																	
Uricemia (mg/dl)	13.5 ± 1.5	8.7 ± 1.5	8.3 ± 1.3	< 0.0001																	
Leucocitos	8564 ± 3294	8499 ± 2102	8019 ± 2143	0.5																	

	<p>hiperuricemia severa y gota articular.</p> <p>Localización y periodo de realización:</p> <p>España. Un solo centro. No se indica período de realización</p>	<p>Efectos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niveles séricos de: .. ácido úrico .. creatinina .. ALT .. niveles de ciclosporina A - Leucocitos - Plaquetas - Hemoglobina - Síntomas clínicos - Eventos adversos <p>Periodo seguimiento:</p> <p>Datos a 30 y 60 días</p>	<p>Período seguimiento:</p> <p>30 y 60 días</p> <p>Nº y porcentaje perdidas:</p> <p>Se excluyeron 3 pacientes (1 por intolerancia a micofenolato mofetil y 2 por falta de datos).</p>	(n/mm ³)					<p>trasplante renal y gota.</p> <p>Comentarios de los revisores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estudio con tamaño muestral pequeño (n = 22) - Estudio en un grupo muy concreto de pacientes (trasplante renal y tratamiento con ciclosporina A y micofenolato mofetil). - Sólo aporta resultados en uno de los desenlaces de interés, los niveles séricos de ácido úrico.
				Hemoglobina (g/dl)	11.3 ± 2.8	11.5 ± 1.6	11.5 ± 1.8	0.4	
				Plaquetas (1.000/mm ³)	206.6 ± 54.9	198.5 ± 62.1	204.5 ± 52.7	0.6	
				ALT (UI/l)	16.16 ± 6.95	17.66 ± 5.89	16 ± 6.9	0.4	
				Creatinina (mg/dl)	2.35 ± 0.92	2.28 ± 0.91	2.39 ± 1.03	0.5	
				Niveles ciclosporina A	101.1 ± 21.9	117.7 ± 26.1	109 ± 24.5	0.09	
				<ul style="list-style-type: none"> - Mejoría de la gota articular en todos los pacientes. - No eventos adversos relacionados con alopurinol. - No modificaciones en las dosis de los fármacos en ningún caso. 					

Autoría Revisiones Sistemáticas

PREGUNTA PICO	
1	<p>¿Cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad de los medicamentos hipouricemiantes en monoterapia en el tratamiento de la gota?</p> <p>Revisor: Francisca Sivera</p>
2	<p>¿Cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad de la terapia combinada en el tratamiento de la gota??</p> <p>Revisor: Gloria Candelas Rodríguez</p>
3	<p>¿Cuál es la utilidad de las técnicas de imagen para el seguimiento de los pacientes con gota?</p> <p>Revisor: Nieves Plana Farras</p>
4	<p>¿Cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad del tratamiento en pacientes con gota y enfermedad renal crónica (ERC)?</p> <p>Revisor: Sandra Garrote Corral</p>
5	<p>Los pacientes con gota en tratamiento con medicamentos hipouricemiantes, ¿tienen mayor riesgo de desarrollar morbimortalidad cardiovascular?</p> <p>Revisor: Jesús Maese</p>
6	<p>¿Cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad del tratamiento en pacientes con gota y trasplante de órgano sólido?</p> <p>Revisores: Miguel Ángel Abad Hernández y Ana Ortiz García</p>

5. Referencias bibliográficas

1. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2006/OI.
2. Network. SIG. A guideline developers' handbook (Publication nº 50). Edinburgh: SIGN: 2001 [actualizado 2004].
3. National Institute for Clinical Excellence. The guidelines manual. London: National Institute for Clinical Excellence: 2004. [actualizado 2007].
4. Oxford Centre for Evidence-based Medicine [sede Web]. Levels of Evidence and Grades of Recommendation. Oxford: 2007.
5. Rector TS, Taylor BC, TJ. W. Chapter 12: systematic review of prognostic tests. J Gen Intern Med. 2012;27 Suppl 1: S94-101.S