

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**  
*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*  
**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**EFFECTIVIDAD DEL FEBUXOSTAT EN PACIENTES  
HIPERURICÉMICOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: VÍCTOR MANUEL CALLE CRESPO**

**DIRECTOR: DRA. MARÍA SILVANA CALLE GUTIÉRREZ**

**AZOGUES-ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**Declaratoria de Autoría y Responsabilidad**

**Víctor Manuel Calle Crespo** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0303097224** Declaro ser el autor de la obra: **“Efectividad del febuxostat en pacientes hiperuricémicos. Revisión sistemática”** sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

**Azogues, 11 de Noviembre de 2024**



Firmado electrónicamente por:  
**VÍCTOR MANUEL CALLE  
CRESCO**

F: .....

**Víctor Manuel Calle Crespo**

**C.I. 0303097224**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

Dra. María Silvana Calle Gutiérrez

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: **“Efectividad del febuxostat en pacientes hiperuricémicos. Revisión sistemática”**, realizado por: **Víctor Manuel Calle Crespo**, con documentos de identidad: **0303097224**, previo a la obtención del título de **Médico** ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 11 de noviembre del 2024



Firmado electrónicamente por:  
MARIA SILVANA CALLE  
GUTIERREZ

.....  
DRA. MARIA SILVANA CALLE GUTIERRÉZ

0302220074

DIRECTORA

## Efectividad del febuxostat en pacientes hiperuricémicos. Revisión sistemática

Víctor Manuel Calle Crespo, María Silvana Calle Gutiérrez

Universidad Católica de Cuenca, vmcallec24@est.ucacue.edu.ec

### **RESUMEN:**

La hiperuricemia es una patología crónica curable causada por el depósito de cristales de urato monosódico en articulaciones y tejidos periarticulares, como consecuencia del incremento de ácido úrico sérico. Además, este trastorno se asocia con diversas comorbilidades, así como el aumento del riesgo cardiovascular. El manejo farmacológico de la hiperuricemia, comprenden los inhibidores de la enzima xantina oxidasa, en este caso el febuxostat ha demostrado efectos beneficiosos en esta patología. **Objetivo:** Determinar la eficacia del febuxostat en pacientes hiperuricémicos. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática bajo la metodología PRISMA 2020. El presente trabajo fue un estudio descriptivo, fundamentado por estudios científicos de bases de datos como PubMed y Taylor&francis. A través de artículos de libre acceso con indexación y categorización dentro del cuartiles SCImago Q1 y Q2, acerca de la efectividad del febuxostat en pacientes con hiperuricemia. **Resultados:** se identificaron un total de 20 documentos científicos, posterior a la búsqueda con la aplicación de criterios de elegibilidad y el análisis meticuloso de resúmenes, resultados y conclusiones de cada artículo se observa que existen 17 de Ensayos clínicos controlados aleatorizados, 2 de estudios de cohortes prospectivos y 1 de cohorte retrospectivo. **Conclusiones:** se observó la efectividad de febuxostat al comparar con fármacos como el alopurinol, topiroxostat y el placebo. Se demostró que el febuxostat mejora filtración glomerular y brinda protección vascular al disminuir los valores séricos de ácido úrico.

*Palabras clave:* efectividad, febuxostat, inhibidor, xantina oxidasa, hiperuricemia

## *Effectiveness of Febuxostat in Hyperuricemic Patients: A Systematic Review*

### **ABSTRACT:**

Hyperuricemia is a chronic, treatable condition caused by the deposition of monosodium urate crystals in joints and periarticular tissues due to elevated serum uric acid levels. This disorder is associated with various comorbidities and an increased risk of cardiovascular disease. Pharmacological management of hyperuricemia includes xanthine oxidase enzyme inhibitors, with febuxostat demonstrating beneficial effects in this pathology.

**Objective:** To determine the effectiveness of febuxostat in hyperuricemic patients.

**Methods:** A systematic review was conducted using the PRISMA 2020 methodology. This descriptive study was based on scientific literature from databases such as PubMed and Taylor & Francis, utilizing freely accessible articles indexed in SCImago Q1 and Q2 quartiles regarding febuxostat's effectiveness in hyperuricemic patients.

**Results:** Twenty scientific documents were identified following a search that applied eligibility criteria and a meticulous analysis of each article's abstracts, results, and conclusions. These included 17 randomized controlled clinical trials, two prospective cohort studies, and one retrospective cohort study. **Conclusions:** Febuxostat's effectiveness was observed compared to allopurinol, topiroxostat, and placebo. The study demonstrated that febuxostat improves glomerular filtration and provides vascular protection by reducing serum uric acid levels.

**Keywords:** effectiveness, febuxostat, inhibitor, xanthine oxidase, hyperuricemia

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>8</b>
2.1. Objetivo General.....	8
2.2. Objetivos Específicos.....	8
<b>3. METODOS</b> .....	<b>9</b>
3.1. Criterios de elegibilidad.....	9
<i>3.1.1. Criterios de inclusión</i> .....	<i>9</i>
3.2. Fuentes de información.....	9
3.3. Estrategia de búsqueda.....	9
3.4. Proceso de selección de los estudios.....	10
3.5. Proceso de extracción de los datos.....	10
3.6. Lista de los datos.....	10
3.7. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales .....	10
3.8. Medidas del efecto.....	10
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>11</b>
4.1. Selección de los estudios .....	11
4.2. Figura 1. Diagrama de flujo según la Guía PRISMA 2020 .....	11
<b>Tabla 1. Características de los estudios incluidos</b> .....	<b>11</b>
<b>Tabla 1. Características de los estudios incluidos</b> .....	<b>12</b>
4.3. Evaluación de la calidad y sesgo de los estudios individuales.....	16
<b>Tabla 2. Evaluación de la calidad y sesgo de los estudios experimentales</b> .....	<b>16</b>
4.4. Resultados de los estudios individuales .....	19
<b>Tabla 3. Efectividad del Febuxostat frente a placebo y otros fármacos en función a la reducción de niveles de ácido úrico.</b> .....	<b>19</b>
4.4 Análisis de riesgo de Sesgos .....	27
<b>Figura 2. Evaluación de Sesgos de los estudios incluidos</b> .....	<b>27</b>
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	<b>28</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	<b>31</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>32</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

La hiperuricemia puede ocasionar el almacenamiento de cristales de urato monosódico en tejidos y articulaciones, los valores de ácido úrico en suero anormalmente elevados, estableciendo las cifras de >7.0 mg/dl para el hombre y >6.0 mg/dl para la mujer. Se ha descrito a una edad más temprana en el sexo masculino que el femenino y es rara en la niñez, el número de casos de la enfermedad aumentó desde finales de la década de 1970 hasta el año 2000. En particular, en Estados Unidos, alcanzó una prevalencia del 3 % en adultos. Se estima en Estados Unidos oscilan entre 3 y 8 millones de personas con hiperuricemia (1) (2).

La prevalencia de hiperuricemia se ha incrementado de manera constante a nivel global. Entre 2007 y 2016 se ha determinado un incremento de la gota en Estados Unidos, problemática que destaca en individuos de ascendencia asiático-americanas, en las que aumentó del 3,3 % al 6,6 %. Asimismo, se ha detallado la prevalencia en Francia 0,9 %, Reino Unido 2,5 %, Alemania 1,4 %, Nueva Zelanda 3,9 %, Taiwán 6,2 % y Sudáfrica 0,7 %. En Latinoamérica y el Caribe la hiperuricemia afecta el 1,5 % de cada 100 mil personas, asociados a patologías como resistencia a la insulina, síndrome metabólico, obesidad, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca (2) (3).

En los hombres adultos, los niveles de urato sérico oscilan entre 5 a 6 mg/dl, con una ligera desviación estándar posterior a la pubertad. En mujeres las concentraciones séricas de urato promedian 1,0 a 1,5 mg/dL menos que en los hombres; como resultado de una mayor excreción urinaria, mediada por compuestos estrogénicos, en su edad fértil, posterior a la menopausia, las concentraciones de urato en las mujeres son similares a los de los hombres. Los aumentos en la incidencia de hiperuricemia son detectables en los hombres en los 40 a 50 años y en las mujeres en los 60 a 70 años. Es decir que, la hiperuricemia se incrementa con el proceso de envejecimiento y alcanza hasta 10 % en hombres y 6 % en mujeres mayores a 80 años (4) (5).

La hiperuricemia es prevalente en pacientes con afecciones cardiovasculares, pero no suele ser considerado un factor de riesgo, de acuerdo a estudios recientes se sugiere que el ácido úrico activado produce estrés oxidativo, disfunción del endotelio, inflamación y vasoconstricción, siendo además un factor predictor independiente en el desarrollo de hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal, síndrome metabólico y diabetes (6).

Alrededor del 85 % al 90% de los individuos que presentan hiperuricemia no expresan manifestaciones clínicas, presentando la etapa de hiperuricemia asintomática. No obstante, con el pasar del tiempo, dichos valores elevados de ácido úrico en suero pueden conllevar al desarrollo de múltiples complicaciones a largo

plazo en distintos órganos (7).

Se han detallado tres trastornos principales relacionados con el depósito de cristales asociados con la hiperuricemia: gota, nefropatía por urato y nefrolitiasis. Se ha sustentado evidencia que respalda la afirmación que la hiperuricemia persistente conlleva riesgos para el desarrollo de eventos clínicos relacionados con cristales de urato o ácido úrico y que los riesgos respectivos están, al menos en parte, relacionados con la magnitud y la duración de la hiperuricemia. Se ha determinado a través de estudios epidemiológicos un riesgo alto de nefrolitiasis y de gota progresivo de hiperuricosuria e hiperuricemia. (8) (9).

Con relación a la gota se puede evidenciar una asociación entre el grado de hiperuricemia y su riesgo. Particularmente, un estudio verificó el seguimiento de “*concentraciones séricas seriadas de urato en hombres*” en un principio sanos durante 15 años, cada año la gota tuvo una incidencia de 4,9 % ; 0,5 % y 0,1 % “*para niveles de urato sérico*” de 7 mg/dl a 8,9 mg/dl y menos de 7 mg/dl. Después de 5 años la incidencia acumulada de gota fue de 22 % con niveles de urato sérico de 9 mg/dl (9) (10).

Asimismo, los factores de riesgo que incrementan la hiperuricemia y/o aumentan la probabilidad de sufrir gota incluyen: mayores cantidades de consumo de cerveza y licores destilados, elevados niveles de ingesta de carne y mariscos; uso de diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina II, hipertensión; y obesidad (10).

En lo que respecta a la enfermedad renal crónica (ERC), se ha descrito una asociación con la hiperuricemia, aunque el deterioro de la función renal generalmente se ha atribuido a factores de riesgo distintos; el análisis de los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) de 2007 a 2008 reveló una prevalencia del 16 % en estadio 3 de ERC, en pacientes masculinos con gota y del 31,4 % en pacientes femeninas con gota. La disfunción renal también resulta un factor de riesgo importante para la presentación de gota en las primeras etapas del curso de la enfermedad. “*En los trastornos sin depósito de cristales*”, la hiperuricemia, aunque está primordialmente relacionado con componentes del síndrome de resistencia a la insulina, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares y ERC, no se ha establecido como una causa en ninguno de estos trastornos mencionados. (10) (11).

Hay un mayor riesgo de formación de cálculos de ácido úrico, pero no los de oxalato de calcio en la nefrolitiasis. En pacientes que presentan excreción urinaria diaria de ácido úrico superior a 1.1 mg se relaciona con un 50 % de urolitiasis. Pese a, este grado elevado de ácido úrico es poco usual. También es un factor de importancia en la nefrolitiasis por ácido úrico la reducción del pH en la orina (11).

El febuxostat se considera un inhibidor amplio y no selectivo de la xantina oxidasa que ha demostrado una

capacidad superior para disminuir y sostener los niveles séricos de urato por debajo de 6 mg/dl en comparación con las dosis de alopurinol utilizadas de forma convencional. De hecho, el febuxostat se caracteriza por sustentar una aceptable tolerancia en el tratamiento a largo plazo en pacientes con hiperuricemia. Es importante destacar que pacientes que cursan ERC, insuficiencia hepática, ya sea de leve a moderada o en edad avanzada no se ha evidenciado importancia en el ajuste de dosis. Dentro de los efectos adversos se hallan pruebas de función hepática anormales, cefalea y síntomas del tracto gastrointestinal transitorios (12).

Se requiere establecer aun con exactitud si la hepatotoxicidad se considera una limitación en el uso del febuxostat. Se ha detallado una mayor frecuencia de brotes de gota durante un período prolongado posteriormente del inicio del tratamiento, como sobreviene con cualquier reducción rápida del urato sérico; asimismo se requiere profilaxis amplia con colchicina o AINE. Desde el año 2008, la Comisión Europea autorizó la comercialización de febuxostat como tratamiento de la hiperuricemia crónica y la gota. En efecto, el febuxostat se considera una alternativa terapéutica significativa para la gota en más de 40 años. Cabe destacar que es una alternativa promisorio al alopurinol. aunque es necesario un seguimiento continuo a largo plazo de su seguridad y eficacia (13).

A lo largo de varias décadas, los resultados de estudios en gran medida observacionales, y también de algunos estudios experimentales, han respaldado el concepto de que niveles más altos de urato pueden reducir el riesgo de trastornos neurológicos degenerativos/inflamatorios (14).

### **PREGUNTA PICO**

En consecuencia, se presenta la pregunta de investigación: ¿En pacientes con hiperuricemia, el uso de febuxostat en comparación con el alopurinol, topiroxostat y placebo reduce efectivamente los niveles de ácido úrico?

**P:** Pacientes con hiperuricemia

**I:** febuxostat

**C:** alopurinol, topiroxostat y placebo

**O:** efectividad y efectos adversos

## **2. OBJETIVOS:**

### **2.1. Objetivo General:**

- Determinar la efectividad del febuxostat en pacientes con hiperuricemia.

### **2.2. Objetivos Específicos:**

- Analizar la calidad y metodología de los estudios que detallan la efectividad del febuxostat.
- Detallar las condiciones preexistentes de los individuos que se incluyeron en los estudios, dosis, tiempo de seguimiento, y eficacia del febuxostat en función a la reducción de niveles de ácido úrico en pacientes hiperuricemicos.
- Determinar la efectividad del febuxostat frente al alopurinol, topiroxostat y placebo en el tratamiento de pacientes con hiperuricemia.

### **3. METODOS.**

#### **3.1. Criterios de elegibilidad.**

##### **3.1.1. Criterios de inclusión**

Se abarcó ciertos estudios tanto de tipo primarios como artículos de libre acceso que se tomaron como revisión, recabados de las bases de datos que fueron indexadas de Pubmed, Taylor&francis y Scopus de los que se extrajo artículos de libre acceso con indexación y categorización dentro del cuartiles SCImago Q1 y Q2, acerca de la efectividad del febuxostat en pacientes con hiperuricemia. Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios de cohortes prospectivos y de cohorte retrospectivo publicados por revistas de alto impacto revisadas por pares.

##### **3.1.2. Criterios de exclusión**

Se excluyó de la presente revisión artículos que no sustenten el uso del febuxostat en el tratamiento de hiperuricemia, ciertos estudios que no se realizaron en adultos hiperuricemicos, y los que no se han realizado en humanos. Además, no se anexaron resúmenes, estudios que se duplicaron, artículos o monografías que abarcan el tema de estudio.

#### **3.2. Fuentes de información**

La información se obtuvo mediante la búsqueda exhaustiva a través de bases de datos como Pubmed, Taylor&francis y Scopus. Los documentos fueron artículos científicos publicados dentro de los 10 años últimos años debido a la escasa investigación de gran calidad acerca del tema. Los artículos científicos incluidos contienen estudios de ensayos clínicos y de cohortes acerca de la efectividad de febuxostat frente a placebo y otros fármacos inhibidores de la xantina oxidasa como el alopurinol y topiroxostat.

#### **3.3. Estrategia de búsqueda**

Con la finalidad de proporcionar realce científico se procedió a utilizar palabras claves Desc/Mesh como “effectiveness”, “Inhibidores xantino oxidasa/ Xanthine oxidase inhibitors”, “hyperuricemia”, “Febuxostat”, “Alopurinol/Allopurinol” y luego se amplió dicha búsqueda por medio de la combinación de los términos mencionados con los operadores Booleanos “AND”, “NOT” y “OR”.

Esta búsqueda inicial permitió la obtención de un número considerable de estudios observacionales y experimentales que tienen relación con el tema en la base de datos que se escogió, un mayor número de ellos se

repetían, considerando que otros no tenían relevancia para esta investigación, por cuanto fueron descartados para la base de datos de confrontación.

#### **3.4. Proceso de selección de los estudios**

Se seleccionó los documentos científicos a partir de la aplicación de criterios de inclusión y de exclusión. Además, se analizó cada artículo con la estructura IMRD (introducción, método, resultados, discusión).

#### **3.5. Proceso de extracción de los datos**

Posterior a la selección y análisis de los estudios se procede a la extracción de los datos con la distinción de las variables conforme a los objetivos planteados.

#### **3.6. Lista de los datos**

Con el fin de organizar los resultados, en el presente trabajo de investigación se dispone a la elaboración de una lista de datos a partir de los objetivos.

#### **3.7. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales**

Los estudios incluidos en la presente revisión sistemática, la mayor parte son estudios de ensayos clínicos. Por tanto, se logra valoración de los sesgos. Se incluyó los criterios de herramienta de evaluación de calidad para estudios de tipo ensayos clínicos aleatorizados se emplearán los rigurosos criterios de evaluación del National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) (15).

#### **3.8. Medidas del efecto**

Se ha realizado una lectura crítica de los intervalos de confianza, razón de momios, valor p significativo de cada resultado y entre otras medidas de asociación.

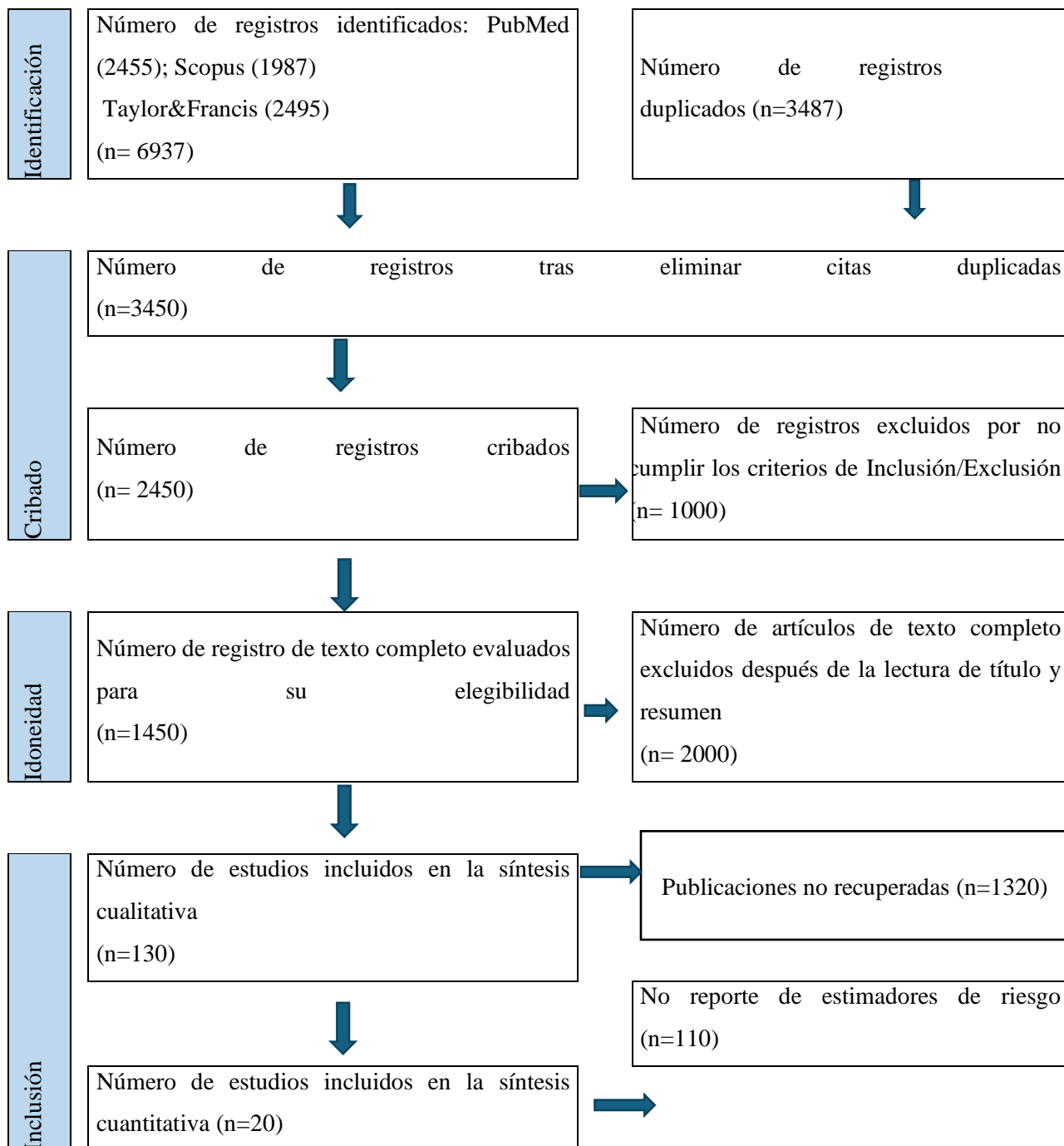
## 4. RESULTADOS

### 4.1. Selección de los estudios

### 4.2. Figura 1. Diagrama de flujo según la Guía PRISMA 2020

#### Identificación de nuevos estudios a través de bases de datos y registros

Tabla 1. Características de los estudios incluidos.



**Tabla 1. Características de los estudios incluidos.**

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>País</b>	<b>Diseño de estudio</b>	<b>Muestra</b>	<b>Condiciones preexistentes</b>	<b>Tiempo de seguimiento</b>	<b>Grupo control</b>	<b>Grupo Febuxostat</b>
<b>Sezai A, et al (16)</b>	2015	Japón	Ensayo controlado aleatorizado	141	Enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica	6 meses	Alopurinol (n=70) 300mg/día	(n=71) 60mg/día
<b>Hatoum, H., et al (17)</b>	2015	China	Estudio de cohorte retrospectivo	18 389	Diabetes, obesidad	6 meses	Alopurinol (n = 17 199) 100 mg/día	(n = 1190) 40 mg/día
<b>Xu, et al (18)</b>	2015	China	Ensayo controlado aleatorizado	504	Hipertensión arterial, diabetes, hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular	24 semanas	Alopurinol (n=168) 300 mg/día	(n=168) 80 mg/día
<b>Pichholiya M, et al (19)</b>	2016	India	Ensayo controlado aleatorizado	90	Tuberculosis	8 semanas	Alopurinol (n=30) 300 mg/día	(n=30) 40 mg/día
<b>Gunawardhana L., et al (20)</b>	2017	EE.UU.	Ensayo controlado aleatorizado	121	Hipertensión arterial	6 semanas	placebo (n=60)	(n=61) 80 mg/día
<b>Alshahawey M, et al (21)</b>	2017	Egipto	Ensayo controlado aleatorizado	762	Hipertensión, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis crónica, diabetes mellitus e hipertensión, diabetes mellitus, nefropatía por reflujo, pielonefritis crónica	2 meses	Placebo (n = 28)	(n = 28) 40 mg/3 veces por semana
<b>Kimura, K., et al (22)</b>	2018	Japón	Ensayo controlado aleatorizado	443	Enfermedad isquémica del corazón, Enfermedad cerebrovascular, Enfermedad aórtica, Enfermedad arterial periférica	108 semanas	Placebo (n=222) 10 mg/día	(n=219) 10 mg/día
<b>Li, Y., et al (23)</b>	2019	China	Ensayo controlado	46	Etiología de la enfermedad renal:	6 meses	Alopurinol (n=24) 100 mg	(n=22) 20 mg/día

			aleatorizado		Gomerulonefritis, glomeruloesclerosis, Poliquistosis renal, diabetes, otros			
<b>Mackenzie IS, et al (24)</b>	2020	Reino Unido	Ensayo controlado aleatorizado	6128	hiperuricemia, al menos un factor de riesgo cardiovascular	1324 días	Alopurinol (n = 3065): ensayo FAST (100–900 mg/día), ensayo CARES (200–600 mg/día)	(n = 3063): ensayo FAST (80 mg/día o 120 mg/día), ensayo CARES (40 mg/día o 80 mg/día)
<b>Quilisadio, JE et al (25)</b>	2020	Filipinas	Estudio de cohorte prospectivo	138	Gota, obesidad, hipertensión y dislipidemia	12 meses	Alopurinol (n= 82) > 300 mg/día	(n= 62) 40 mg/día
<b>Sezai A, et al (26)</b>	2020	Japón	Ensayo controlado aleatorizado	55	Enfermedad valvular, enfermedad isquémica del corazón, diabetes, obesidad, hipertensión, dislipidemia, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal	6 meses	topiroxostat (n= 39) 63,1 mg/día	(n= 42) 7,3 mg /día
<b>Peng YL, et al (27)</b>	2020	Taiwán	Estudio de cohorte prospectivo	1050	Enfermedad renal crónica	1 año	alopurinol (n = 525) 100-300 mg/día	(n = 525) 80 mg/día
<b>Kario K, et al (28)</b>	2021	Japón	Ensayo controlado aleatorizado	135	hiperuricemia, hipertension arterial,	24 semanas	Topiroxostat (n= 67) 40 mg/día	(n= 68) 10 mg/día,
<b>Suzuki S, et al (29)</b>	2021	Japón	Ensayo controlado aleatorizado	263	Etiologías de la insuficiencia cardíaca: Enfermedad isquémica del corazón, Miocardiopatía dilatada, Enfermedad cardíaca valvular, Enfermedad cardíaca hipertensiva, Miocardiopatía hipertrófica,	3 años	Alopurinol (n= 135) 200 mg/día	(n= 128) 10 mg/día

					diabetes, hipertensión, dislipidemia, fibrilación auricular			
<b>Stack AG, et al (30)</b>	2021	Canadá	Ensayo controlado aleatorizado	60	hiperuricemia, albuminuria y DM2	28 semanas	Placebo (n= 28)	Febuxostat y Verinurad (n= 32) 80 mg/día
<b>Sakai, Y., et al (31)</b>	2021	Japón	Ensayo controlado aleatorizado	60	Hipertensión arterial, glomerulonefritis crónica, diabetes		Alopurinol (n=27) 71 mg/día	(n= 33) 15mg/día
<b>Saag KG, et al (32)</b>	2022	EE.UU.	Ensayo controlado aleatorizado	6190	Gota	85 meses	Alopurinol (n= 3092) 300 mg/día	(n= 3098) 10 mg/día
<b>Giovambattista D., et al (33)</b>	2022	Italia	Ensayo controlado aleatorizado	197	Gota	36 semanas	Alopurinol (n=98) 100 mg/día	(n= 99) 80 mg/día
<b>Nata N, et al (34)</b>	2023	Tailandia	Ensayo controlado aleatorizado	130	Etiología de la enfermedad renal crónica: diabetes tipo 2, hipertensión, litiasis renal, glomerulonefritis crónica	8 semanas	Placebo (n= 42)	(n= 42) 40 mg/día
<b>Saito Y, et al (35)</b>	2024	Japón	Ensayo controlado aleatorizado	456	insuficiencia cardíaca crónica	32 meses	Alopurinol (n=135) 200 mg/día	(n= 128) 10 mg/día

**Autor:** Víctor Manuel Calle Crespo

## **Interpretación:**

Se observa que los estudios incluidos fueron el 15% (n=3) del año 2015, el 5% (n= 1) del 2016, el 10% (n= 2) del 2017, 5% (n=1) del 2018, el 5% (n= 1) 2019, el 20% (n=4) del 2020, 20% (n=4) del 2021, 10% (n= 2) del 2022, el 10% (n= 2) del 2023, 5% (n= 1) del 2024. Los estudios que han cumplido con los criterios de inclusión provienen de diferentes países. El 5% (n= 1) de Canadá, 3% (n= 3) de China, el 10% (n= 2) Estados Unidos, 5% (n= 1) Egipto, 5% (n= 1) en Filipinas, 5% (n=1) India, 5% (n= 1) en Italia, 35% (n= 7) en Japón, 5% (n= 1) en Reino Unido, 5% (n= 1) Tailandia y el 5% (n= 1) en Taiwán.

En cuanto a los diseños de los estudios se observa que el 85% (n= 17) son ensayos clínicos controlados aleatorizados, el 10% (n= 29) de Cohorte prospectivo y el 5% (n= 1) de cohorte retrospectivo.

Dentro de las condiciones o comorbilidades preexistentes en los participantes con hiperuricemia de los estudios de la presente revisión sistemática fueron el 18 % (n= 10) enfermedades renales, el 22% (n= 12) enfermedades cardiovasculares, 4% (n= 2) enfermedades cerebrovasculares, 16% (n= 9) diabetes tipo 2, 16% (n= 9) hipertensión arterial, 5% (n= 3) gota, 5% (n= 3) obesidad, 7% (n= 4) dislipidemia o hiperlipidemia, 2% (n= 1) tuberculosis, 2% (n= 1) lupus eritematoso sistémico.

En cuanto al tiempo de seguimiento de cada estudio fueron el 10% (n=2) 1 año, 10% (n= 2) 2 años, 10% (n= 2) 3 años,

5% (n= 1) 108 semanas, 5% (n= 1) 1324 días, 15% (n= 3) 2 meses, 5% (n= 1) 28 semanas, 5% (n= 1) 32 meses, 5% (n= 1) 36 semanas, 25% (n= 5) 6 meses, 5% (n= 1) 6 semanas, 10% (n= 2) 2 años y 5% (n= 1) 85 meses.


















Para demostrar la efectividad del febuxostat, en los estudios de la presente revisión, comparan este fármaco con otros como grupos de control. Los grupos de control fueron el 65% (n= 13) alopurinol, el 25% (n= 5) placebo y el 10% (n= 2) Topiroxostat.

La dosis administrada de febuxostat fue el 25% (n= 5) 10 mg, 10% (n= 2) 20 mg, 30% (n= 6) 40 mg, 5% (n= 1) 60 mg y el 30% (n= 6) 80 mg.

### 4.3.Evaluación de la calidad y sesgo de los estudios individuales

**Tabla 2. Evaluación de la calidad y sesgo de los estudios experimentales**

	N	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	PUNTOS	CALIDAD
1	Sezai A, et al (2015)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
2	Xu, et al (2015)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
3	Pichholiya M, et al (2016)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
4	Gunawardhana L., et al (2017)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/10	ALTA
5	Alshahawey M, et al (2017)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA
6	Kimura, K., et al (2018)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA
7	Li, Y., et al (2019)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA
8	Mackenzie IS, et al (2020)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10/14	MEDIA
9	Sezai A, et al (2020)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA
10	Kario K, et al (2021)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	ALTA
11	Suzuki S, et al (2021)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA
12	Stack AG, et al (2021)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12/14	MEDIA
13	Sakai, Y., et al (2021)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10/14	MEDIA
14	Saag KG, et al (2022)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10/14	MEDIA
15	Giovambattista D., et al (2022)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11/14	ALTA
16	Nata N, et al (2023)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	9/14	MEDIA

17	Saito Y, et al (2024)															11/14	ALTA
Evaluación de la calidad de los estudios de intervención controlados													 APLICA	11-14	ALTA		
													 No se puede determinar	5-10	MEDIA		
													 No aplicable	0-5	BAJA		

**Autor:** Víctor Manuel Calle Crespo

**Interpretación:**

Al evaluar la calidad de los estudios experimentales o ensayos clínicos se observa que el 70,5% (n= 12) son de alta calidad, el 29.4% (n= 5) son de calidad media.

**Tabla 3. Evaluación de la calidad de los estudios observacionales**

	N	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	PUNTOS	CALIDAD
1	Hatoum, H., et al															12/14	ALTA
2	Quilisadio, JE et al															12/14	ALTA
3	Peng YL, et al															11/14	ALTA
<b>Herramienta de evaluación de la calidad para estudios observacionales de cohorte y transversales</b>																	
													APLICA	11-14	ALTA		
														No se puede determinar	5-10	MEDIA	
														No aplicable	0-5	BAJA	

**Autor:** Víctor Manuel Calle Crespo

**Interpretación:**

Se observa que el 100% (n= 3) de los estudios observacionales son de alta calidad.

#### 4.4. Resultados de los estudios individuales

**Tabla 3. Efectividad del Febuxostat frente a placebo y otros fármacos en función a la reducción de niveles de ácido úrico.**

Autor	Grupo febuxostat	Grupo control	Tiempo de seguimiento	Efectividad	OR/RR	Valor p
Sezai A, et al (2015)	(n=71) 60mg/día	Alopurinol (n=70) 300mg/día	6 meses	<i>Entre los pacientes con una TFG estimada <math>\leq 60</math>ml/min/1,73m<sup>2</sup>, los niveles de ácido úrico fueron significativamente más bajos en el grupo de febuxostat que en el grupo de alopurinol a partir del primer mes de tratamiento.</i>	6,00 (IC 95 % 5,80-6,10)	<0,0001
Hatoum, H., et al (2015)	(n = 1190) 40 mg/día	Alopurinol (n = 17 199) 100 mg/día	6 meses	<i>Los pacientes con diabetes mellitus o tofos al inicio que recibieron febuxostat tuvieron niveles de tasa de filtración glomerular estimada más bajos (<math>P &lt; 0,05</math>) y el 29,2% y el 42,2% de los pacientes en los grupos de alopurinol y febuxostat alcanzaron los niveles objetivo de sUA (<math>P &lt; 0,0001</math>). El febuxostat fue significativamente más eficaz en pacientes que alcanzaron el objetivo de Ácido úrico.</i>	1,73 (IC 95 % 1,48-2,01)	0,0001
Xu, et al (2015)	(n=168) 80 mg/día	Alopurinol (n=168) 300 mg/día	24 semanas	<i>El criterio principal de valoración de eficacia se alcanzó en el 33,5% de los sujetos que tomaban febuxostat 80 mg/día, el 22,5% de los que tomaban febuxostat 40 mg/día y el 17,0% de los que tomaban alopurinol 300 mg/día (<math>P &lt; 0,001</math> para la comparación entre los grupos de febuxostat 80 mg/día y alopurinol 300 mg/día. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos (<math>P &gt; 0,05</math>). Los eventos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron anomalías en las pruebas de función hepática.</i>	6,10 (IC 95 % 5,90-6,20)	0.0140

Pichholiya M, et al (2016)	(n=30) 40 mg/día	Alopurinol (n=30) 300 mg/día	8 semanas	<i>El nivel medio de ácido úrico sérico disminuyó de 10,698 mg/dl (en la 2.ª semana) a 7,846 mg/dl (en la 8.ª semana) en el grupo febuxostat y de 11,34 mg/dl (en la 2.ª semana) a 7,280 mg/dl (en la 8.ª semana) en el grupo de allopurinol. El número de eventos adversos encontrados en ambos grupos de tratamiento fue el mismo con ambos medicamentos.</i>	2,16 (IC 95 % 1,60-2,75)	>0.0500
Gunawardhana (20)L., et al (2017)	(n=61) 80 mg/día	Placebo (n=60)	6 semanas	<i>No hubo diferencias significativas entre febuxostat y placebo para los cambios desde el inicio hasta las semanas 3 o 6 en la PA sistólica o la PA diastólica ambulatoria. Sin embargo, en un análisis de subgrupos planificado previamente, hubo una disminución significativa de la presión arterial sistólica (PAS) desde el inicio hasta la semana 6 en sujetos con función renal normal (tasa de filtración glomerular estimada <math>\geq 90</math> ml/min) tratados con febuxostat versus placebo.</i>	-.020 (IC 95% -0,23 a -0,17)	<0,0010
Alshahawey M, et al (2017)	(n = 28) 40 mg/3 veces por semana	Placebo (n = 28)	2 meses	<i>El AU sérico disminuyó significativamente de <math>7,5 \pm 0,8</math> a <math>5,1 \pm 1,2</math> mg/dl en el grupo de febuxostat, mientras que no varió significativamente en el grupo placebo. El tratamiento con febuxostat produjo una disminución significativa del nivel sérico de ADMA de <math>1,027 \pm 0,116</math> a <math>0,944 \pm 0,104</math> <math>\mu\text{mol/l}</math> y del nivel sérico de hsCRP de <math>12,5 \pm 1,65</math> a <math>12,1 \pm 1,70</math> mg/l. Las pruebas de ALT y AST séricas y de pancitopenia no revelaron diferencias significativas en ambos grupos. El febuxostat parece mejorar la hiperuricemia y la disfunción endotelial y aliviar la inflamación en pacientes en hemodiálisis sin problemas de</i>	1,72 (IC 95% 1,48-2,02)	<0.0010

				<i>seguridad.</i>		
Kimura, K., et al (2018)	(n=219) 10 mg/día	Placebo (n=222) 10 mg/día	108 semanas	<i>No hubo diferencia significativa en la pendiente media de eGFR entre febuxostat (0,23±5.26ml/min/1,73m2 por año) y placebo ( -0,47± 4.48ml/min/1,73m2 por año) grupos (diferencia, 0,70; IC del 95%, -0,21 a 1,62; P=0,1). El análisis de subgrupos demostró un beneficio significativo del febuxostat en pacientes sin proteinuria (P=0,005) y para quienes la concentración de creatinina sérica fue inferior a la mediana (P=0,009). La incidencia de artritis gotosa fue significativamente menor (P=0,007) en el grupo de febuxostat (0,91%) que en el grupo placebo (5,86%). No se observaron efectos adversos específicos del febuxostat.</i>	6,00 (IC 95 % 5,80-6,10)	0,3000
Li, Y., et al (2019)	(n=22) 20 mg/día	Alopurinol (n=24) 100 mg	6 meses	<i>Los niveles séricos de ácido úrico disminuyeron significativamente de 470,82 ± 34,37 a 378,77 ± 51,97 μmol/L en el grupo de febuxostat, y disminuyeron de 469,46 ± 33,47 a 428,21 ± 23,37 μmol/L en el grupo de alopurinol. La TFGe aumentó de 75,55 a 85,23 mL/min en el grupo de febuxostat, y disminuyó de 78,79 a 70,31 mL/min en el grupo de alopurinol. En los receptores de trasplante renal, el febuxostat redujo los niveles séricos de AU, lo que resultó en una mejora menor a corto plazo de la función renal sin cambios en los demás parámetros bioquímicos.</i>	2,14 (IC 95 % 1,65-2,77)	0,9270
Mackenzie IS, et al (2020)	(n = 3063): ensayo FAST (80 mg/día o 120 mg/día), ensayo	Alopurinol (n = 3065): ensayo FAST (100–900 mg/día), ensayo CARES (200–600	1324 días	<i>En el grupo de febuxostat, los eventos adversos no fueron inferior a los presentados en el grupo de alopurinol. En el grupo de febuxostat, 222 (7,2 %) de 3063</i>	0,85 (IC 95 % 0,70-1,03)	<0,0001

	CARES (40 mg/día o 80 mg/día)	mg/día)		<p><i>pacientes murieron y 1720 (57,3 %) de 3001 en el conjunto de alopurinol. No obstante, existió un evento adverso grave (con 23 eventos en 19 [0,6 %] pacientes relacionados con el tratamiento). En el grupo de alopurinol, 263 (8,6%) de 3065 pacientes murieron y 1812 (59,4%) de 3050 tuvieron uno o más eventos adversos graves (con cinco eventos en cinco [0,2%] pacientes] relacionados con el tratamiento). La terapia aleatorizada se interrumpió en 973 (32,4%) pacientes en el grupo de febuxostat y 503 (16,5%) pacientes en el grupo de alopurinol.</i></p>		
Quilisadio, JE et al (2020)	(n= 62) 40 mg/día	Alopurinol (n= 82) > 300 mg/día	12 meses	<p><i>En el grupo de febuxostat el 37,7% (52/138) y en el grupo de alopurinol el 36,2% (50/138) alcanzaron el objetivo de AUS a los 6 y 12 meses. Los factores asociados con el logro del objetivo de AUS a los 6 meses son: IMC &gt; 25 kg/m<sup>2</sup> [ OR 6,98(IC 95% 1,44–33,88, valor p = .016], dosis de alopurinol ≥ 300 mg (OR 15,76, IC del 95% 2,24–111,06, valor p = .006) y AUS inicial (OR 0,52, IC del 95% 0,33–0,82, valor &lt;p = .005). Los factores asociados con el logro de la SUA objetivo en 12 meses son el empleo (OR 5,51, IC del 95% 1,00–30,33, valor p = .050), la SUA inicial (OR 0,45, IC del 95% 0,28–0,74, valor p = .002) y la edad al inicio de la gota (OR 1,08, IC del 95% 1,01–1,15, valor p = .026).</i></p>	0,45 (IC 95 % 0,28-0,74)	0.0020
Sezai A, et al (2020)	(n= 42) 7,3 mg /día	Topiroxostat (n= 39) 63,1 mg/día	6 meses	<p><i>No hubo diferencia significativa de s-UA entre los dos grupos antes o después del tratamiento. Sin embargo, s-UA no superó los 6,0 mg/dl en el grupo de febuxostat durante el período de estudio, pero superó este nivel en siete pacientes</i></p>	2,14 (IC 95 % 1,65-2,77)	0,0040

				<p><i>del grupo de topiroxostat, siendo el número significativamente mayor en el grupo de topiroxostat. La creatinina sérica (s-Cr) y la TFGe fueron significativamente mejores después de 6 meses de tratamiento con febuxostat en comparación con topiroxostat. La cistatina-C fue significativamente menor después de 6 meses de tratamiento con febuxostat en comparación con topiroxostat. El Ox-LDL fue significativamente menor después de 3 y 6 meses de tratamiento con febuxostat en comparación con topiroxostat.</i></p>		
Peng YL, et al (2020)	(n = 525) 80 mg/día	Alopurinol (n = 525) 100-300 mg/día	1 año	<p><i>El uso de febuxostat se asoció con una mayor tasa de pacientes que mantuvieron el objetivo de SUA &lt;6 mg/dl en &gt;80% del tiempo de seguimiento con una reducción en el cambio medio de SUA. No hubo diferencias significativas en los cambios medios de eGFR a lo largo del tiempo entre los grupos de febuxostat y alopurinol o en el riesgo de disminución de eGFR ≥30% del valor inicial. Febuxostat se asoció con una mayor reducción en el nivel de SUA que alopurinol en pacientes con ERC. Sin embargo, febuxostat y alopurinol no mostraron diferencias en los cambios de la función renal durante el seguimiento del estudio.</i></p>	-.0,92 (IC 95 % - 1.05 a -0,78)	<0,0001
Kario K, et al (2021)	(n= 68) 10 mg/día,	Topiroxostat (n= 67) 40 mg/día	24 semanas	<p><i>La presión arterial disminuyó en mayor medida en el subgrupo de pacientes con presión arterial no controlada al inicio. Topiroxostat, pero no febuxostat, disminuyó significativamente la actividad de la xantina oxidoreductasa plasmática en comparación con el inicio. El cociente albúmina-creatinina urinaria (UACR)</i></p>	89,2 (IC 95% 16,90-93,80)	< 0,0010

				<i>disminuyó significativamente desde el inicio hasta las 24 semanas con topiroxostat (-20,8%; p = 0,021), pero no con febuxostat (-8,8%; p = 0,362).</i>		
Suzuki S, et al (2021)	(n= 128) 10 mg/día	Alopurinol (n= 135) 200 mg/día	3 años	<i>El nivel de AU disminuyó significativamente después de 3 años de administración de febuxostat. Los niveles urinarios del marcador de estrés oxidativo 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina fueron más bajos en el grupo de febuxostat que en el grupo de alopurinol (11,0 ± 9,6 frente a 22,9 ± 15,9 ng/mL), y la tasa de pacientes libres de hospitalización debido al empeoramiento de la IC tendió a ser más alta en el grupo de febuxostat que en el grupo de alopurinol (89,0% frente a 83,0%).</i>	2,14 (IC 95 % 1,65-2,77)	< 0,0010
Stack AG, et al (2021)	febuxostat y verinurad (n= 32) 80 mg/día	Placebo (n= 28)	28 semanas	<i>Verinurad y febuxostat dieron como resultado reducciones en UACR frente a placebo a las 1, 12 y 24 semanas.</i>	-.39,4 (IC 90% -61,8 a -3,8)	< 0,0020
Sakai, Y., et al (2021)	(n= 33) 15mg/día	Alopurinol (n=27) 71 mg/día	6 meses	<i>El cambio de fármaco, alopurinol a febuxostat desde el inicio en la TFGe fue positivo en todos los puntos temporales durante el tratamiento. El aumento de TFGe fue de 2,3 (±5,6) ml/min/1,73 m2 a los 6 meses, fue significativo (p = 0,0027).</i>	0,50 (IC 95% 0,45-0,56)	0,0027
Saag KG, et al (2022)	(n= 3098) 10 mg/día	Alopurinol (n= 3092) 300 mg/día	85 meses	<i>En el grupo de febuxostat los niveles séricos medios de urato fueron inferiores en comparación con los del grupo que recibieron alopurinol. No hubo asociaciones entre los niveles séricos de urato y la muerte por causas cardiovasculares con febuxostat.</i>	0,49 (IC 95% 0,45-0,53)	≤ 0,0010
Giovambattista D., et al (2022)	(n= 99) 80 mg/día	Alopurinol (n=98) 100 mg/día	36 semanas	<i>Los sujetos que recibieron febuxostat tuvieron concentraciones séricas de urato ≤6 mg/dl después del tratamiento. Se notificaron</i>	2,14 (IC 95% 1,65-2,77)	0,0137

				<i>eventos adversos emergentes del tratamiento en 51 (52,0%) pacientes asignados aleatoriamente a febuxostat y en 63 (62,5%) pacientes asignados aleatoriamente a alopurinol.</i>		
Nata N, et al (2023)	(n= 42) 40 mg/día	Placebo (n= 42)	8 semanas	<i>Análisis de subgrupos entre pacientes con disminución de ácido úrico sérico después de febuxostat, el cambio estimado de GFR entre el febuxostat y el grupo de control mostró una diferencia significativa a las 8 semanas. No se observaron eventos adversos específicos de febuxostat. Este fármaco redujo eficazmente el ácido úrico sérico en la población con ERC y mejora la disfunción endotelial. Pudo preservar la función renal en el subgrupo de pacientes con ERC y menor nivel de ácido úrico sérico después del tratamiento.</i>	. - 3,4 (IC 95% - 4,19 a - 2,62)	< 0,0010
Saito Y, et al (2024)	(n= 128) 10 mg/día	Alopurinol (n=135) 200 mg/día	32 meses	<i>No hubo diferencias significativas en las características clínicas basales entre los dos grupos. El nivel de AU disminuyó significativamente después de 3 años de administración del fármaco en comparación con el valor inicial en ambos grupos. Los niveles urinarios del marcador de estrés oxidativo 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina fueron más bajos en el grupo de febuxostat que en el grupo de alopurinol (11,0 ± 9,6 frente a 22,9 ± 15,9 ng/mL), y la tasa de pacientes libres de hospitalización debido al empeoramiento de la IC tendió a ser más alta en el grupo de febuxostat que en el grupo de alopurinol.</i>	. -5,9 (IC 95 % -9,10 a -2,80)	0,0800

TFG: tasa de filtración glomerular; sUA: ácido úrico sérico; PA: presión arterial; AU: ácido úrico. PAS. Presión arterial sistólica. ERC: enfermedad renal crónica. UACR: cociente albúmina-creatinina urinaria. UACR: relación albúmina-creatinina urinaria.

**Autor:** Víctor Manuel Calle Crespo

## **Interpretación:**

El tiempo de seguimiento para evaluar la efectividad del febuxostat fue el 10% (n= 2) 1 año, 10% (n= 2) 2 años, 10% (n= 2) 3 años, 5% (n= 1) 108 semanas, 5% (n= 1) 1324 días, 15% (n= 3) 2 meses, 5% (n= 1) 28 semanas, 5% (n= 1) 32 meses, 25% (n= 5) 6 meses, 5% (n= 1) 6 semanas y el 5% (n= 1) 85 meses.

La efectividad del febuxostat se comprueba al disminuir los niveles séricos de ácido úrico < 6mg/dl desde la primera semana de tratamiento en comparación con el alopurinol, topiroxostat y placebo (16,17,18,19,20,21,22,23,24,25) (26,27,28,29,30,31,32,36,34), por tanto, provoca la disminución de la prevalencia de gota (artritis inflamatoria por acumulación de cristales de urato monosódico) (25,32,33,18,24) mejora la filtración glomerular (20,17,31,26,23,22,34,27) por ende disminuye el cociente albumina- creatinina. Además, este fármaco disminuye la presión arterial sistólica en sujetos con filtración glomerular normal (20), alivia la disfunción endotelial vascular (21,34) y disminuye la inflamación por hemodiálisis (21) y reduce el 8-hidroxi 2'-desoxiguanosina (marcador del daño oxidativo en el ADN) en pacientes con insuficiencia cardíaca (29,35).

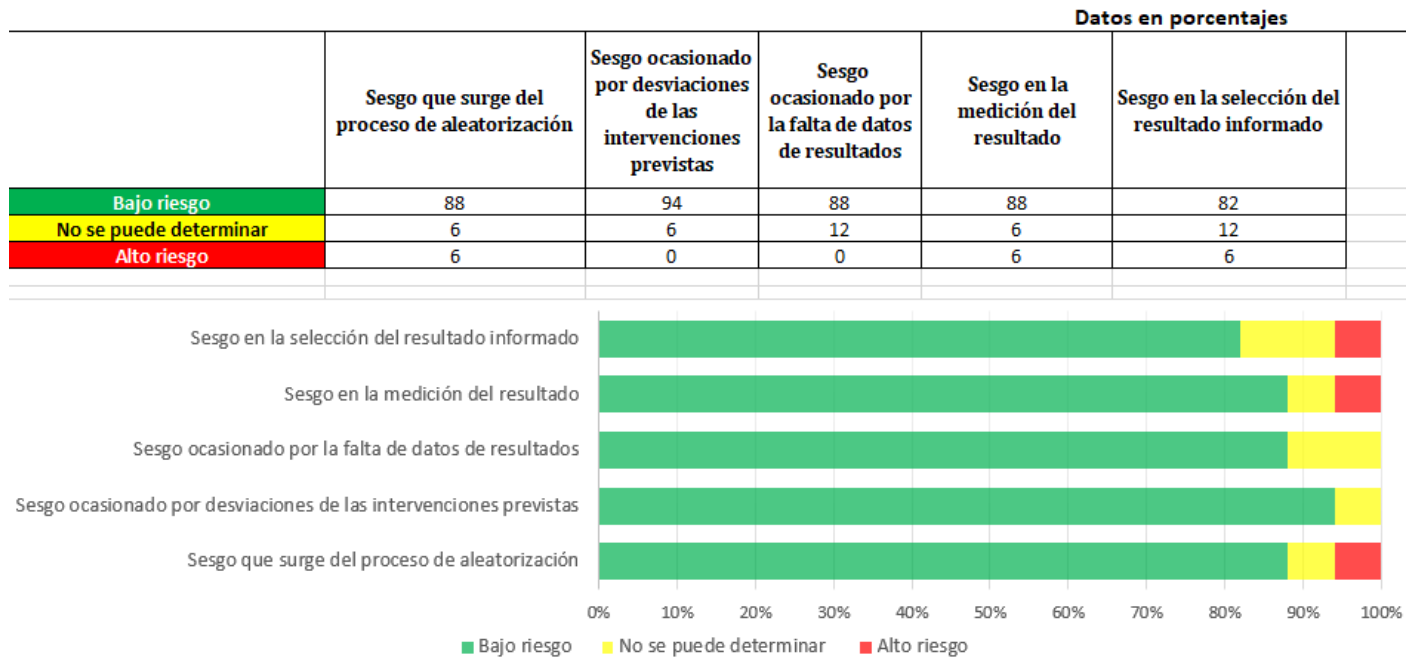
Adicionalmente, la acción benéfica del febuxostat se logra potencializar con la administración conjunta con verimurad (inhibidor selectivo de URAT1) al disminuir los niveles de urato sérico desencadena la reducción de creatinina sérica (30).

Sin embargo, se ha en algunos artículos se presentan menor cantidad al comparar su acción con el alopurinol, placebo y topiroxostat (19,33) e incluso se pueden manifestar de forma grave (24). Particularmente, dentro de los eventos adversos provocados por el febuxostat están las anomalías en las pruebas de la función hepática (18).

Se calcula, la moda (Mo) de OR/RR es 2,14 (IC 95 % 1,65-2,77) y de valor p oscila entre <0,0001 y <0,0010, mientras que el promedio de la dosis inicial de febuxostat es de 43.5 mg/ día y del fármaco control como el Alopurinol 190 mg/día, topiroxostat 51.5 mg/día.

## 4.4 Análisis de riesgo de Sesgos

Figura 2. Evaluación de Sesgos de los estudios incluidos



**Autor:** Víctor Manuel Calle Crespo

**Interpretación:** se demuestra que el 88 % (n= 15) de los estudios experimentales son de bajo riesgo, el 10% (n= 1) no se puede determinar y el 10% son de alto riesgo. Mientras que, los artículos con sesgo ocasionado por desviaciones de las intervenciones previstas fueron 94% (n=16) de bajo riesgo y 6% (n= 1) no se puede determinar. En cuanto a sesgo ocasionado por falta de datos de resultados, se encontró que el 88% (n= 15) son de bajo riesgo y el 12% (n= 2) no se puede determinar. En cambio, los ensayos clínicos con sesgo en la medición del resultado el 88% (n= 15) bajo riesgo, el 6% (n= 1) no se puede determinar y el 6% (n= 1) son de alto riesgo. En contraste, los estudios que han presentado sesgos en la selección del resultado informados hubieron 82% (n= 14) de bajo riesgo, 12% (n= 2) no se logra determinar y el 6% (n= 1) de alto riesgo.

## 5. DISCUSIÓN

El tiempo de seguimiento para evaluar la efectividad del febuxostat se observó en tiempos entre: el 10 % (1 año), 10 % (2 años), 10 % (3 años), 5 % (108 semanas), 5% (1324 días), 15% (2 meses), 5 % (28 semanas), 5 % (32 meses), 25 % (6 meses), 5 % (6 semanas) y el 5% (85 meses). La efectividad del febuxostat se comprueba al disminuir los niveles séricos de ácido úrico  $< 6\text{mg/dl}$  desde la primera semana de tratamiento en comparación con el alopurinol, topiroxostat y placebo, por tanto, provoca la disminución de la prevalencia de gota (artritis inflamatoria por acumulación de cristales de urato monosódico, mejora la filtración glomerular por ende disminuye el cociente albumina- creatinina. Además, este fármaco disminuye la presión arterial sistólica en sujetos con filtración glomerular normal, alivia la disfunción endotelial vascular y disminuye la inflamación por hemodiálisis y reduce el 8-hidroxi 2'-desoxiguanosina (marcador del daño oxidativo en el ADN) en pacientes con insuficiencia cardíaca (20,17,31,26,23,22,34,27).

Al comparar la eficacia y seguridad del febuxostat con una administración de 20 mg al día que gradualmente se aumentó a 40 mg destaca la mejoría de la filtración glomerular en un 5,5 % a partir de la disminución de la tasa de urato sérico inicial (OR = 0,74, IC del 95% 0,62-0,89, P = 0,001) (37). También, los pacientes con diabetes mellitus o tofos que recibieron febuxostat alcanzaron niveles de tasa de filtración glomerular estimada significativamente menores ( $p < 0,05$ ) y el 29,2% y 42,2 % de los pacientes de los grupos de alopurinol y febuxostat alcanzaron los objetivos, sin diferencias significativas entre los dos grupos en cifras de nivel objetivo ( $P < 0,0001$ ) (17).

La disminución del ácido úrico sérico en el grupo febuxostat fue significativa, de  $7,5 \pm 0,8$  a  $5,1 \pm 1,2$  mg/dl, mientras que en el grupo placebo, no hubo una diferencia significativa. En el grupo de febuxostat, el tratamiento produjo una disminución significativa del nivel sérico de ADMA de  $1,027 \pm 0,116$  a  $0,944 \pm 0,104$   $\mu\text{mol/l}$  y del nivel sérico de hsCRP de  $12,5 \pm 1,65$  a  $12,1 \pm 1,70$  mg/l. Los niveles séricos de ALT y AST séricas y de pancitopenia no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. El febuxostat en relación a la hiperuricemia y la disfunción endotelial parece mejorar y disminuir la inflamación en pacientes que están cursando hemodiálisis. (21)

En una amplia variedad de ensayos clínicos, no existe una diferencia significativa en la seguridad hepática entre febuxostat y alopurinol, es importante mantener en cuenta que la administración de alopurinol fue un desafío para mantener el cegamiento. De hecho, se vio la aparición de eventos adversos según los hallazgos de la función hepática en todos los ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, clasifico a la mayoría de las elevaciones de las pruebas de función hepática de gravedad leve a moderada (12).

Se ha descrito que el 68,9 % y el 51,8 % de pacientes no respondieron al tratamiento con febuxostat en dosis bajas durante el seguimiento a corto y medio plazo (38) . Los datos de farmacovigilancia y farmacoepidemiología posteriores a la comercialización son esenciales para establecer el perfil de seguridad integral (12)

En una cohorte observacional y dos ensayos clínicos que recibieron febuxostat 20 mg/día durante al menos 3 meses. La IR fue definida como la imposibilidad de alcanzar el objetivo de sUA, es decir, 6 mg/dl en cualquier momento durante los 3 meses de tratamiento. La respuesta al febuxostat a baja dosis fue asociada con una mejora temprana del sUA en pacientes individuales, además de la edad del paciente, el IMC y los niveles de TGs y PCR. (38)

La eficacia clínica de febuxostat genérico seleccionado es comparable a la del febuxostat original para la gota con hiperuricemia. No se informaron reacciones adversas graves en los 2 grupos, y el febuxostat genérico es más económico que el febuxostat original (39). En particular, el inflamasoma NLRP3 de la familia de receptores similares a dominios de oligomerización de unión a nucleótidos media la activación de la caspasa-1 y el procesamiento de IL-1 $\beta$  y se encuentra implicado en enfermedades autoinflamatorias y otras enfermedades inflamatorias crónicas. Se ha demostrado que la inhibición de la xantina oxidoreductasa (XOR) atenúa la secreción de IL-1 $\beta$  en macrófagos activados, pero el mecanismo detallado de inhibición sigue sin estar claro. En este estudio, informamos que el febuxostat, un inhibidor de XOR, suprimió la secreción de IL-1 $\beta$  mediada por el inflamasoma NLRP3 y la muerte celular mediante dos mecanismos: de manera dependiente de ROS mitocondriales (mitoROS) e independiente de mitoROS (40)

Se ha detallado que el febuxostat reduce modesta pero significativamente los recuentos de leucocitos a los 12 y 24 meses en comparación con los niveles iniciales. Además, el conteo de *“leucocitos en el grupo de febuxostat a los 12 y 24 meses presento significancia estadística, siendo menor que en el grupo de control”*. Lo cual podría resultar en una acción antiinflamatoria modesta del febuxostat en el ámbito clínico. Aunque febuxostat no mostró un efecto positivo en general, mejoró significativamente la función renal (es decir, TFG) en un subgrupo de pacientes con ERC con hiperuricemia (DM [IC del 95%]: 0,85 [0,02; 1,67], P = 0,045). Al contrario, el alopurinol y pegloticasa no mostraron efectos beneficiosos (41).

El topiroxostat y el febuxostat sustentan superiores efectos nefroprotectores en pacientes con ERC que otros medicamentos para la ULT. Generalmente, dependerá de más estudios para descubrir si estos efectos se traducen en “una reducción de la inducción de diálisis y eventos cardiovasculares adversos” (42). En relación con el alopurinol, el febuxostat tiende a mejorar la función renal, reduciendo los niveles de AU y complicaciones, con una alta seguridad. En específico, la tasa efectiva del grupo experimental y del grupo control fue de 82 % y 78 %, respectivamente; en relación previa al tratamiento, el BUN, Cr y AU de los dos grupos redujeron; y el grado de reducción en el grupo experimental presentó significancia estadística mayor que en el grupo control; la presencia de reacciones adversas en el grupo control fue de 22 %, siendo mayor que en el grupo experimental (10 %) (43).

En el caso del febuxostat, el alimento disminuyó la biodisponibilidad relativa y la  $k_a$  entre un 67 % y un 87 %. La función renal evaluada mediante el aclaramiento de creatinina, fue una covariable significativa para la media poblacional con respecto al aclaramiento aparente (CL/F) y el IMC fue una covariable significativa en relación con el volumen de distribución central aparente (Vc/F) (44). Es importante destacar, que un tratamiento a dosis de 40mg de febuxostat en vez de 20 mg para reducir el ácido úrico, puede reducir la incidencia de ataques de gota en el periodo inicial del tratamiento. (45). En pacientes que no presentan enfermedad aterosclerótica, da como resultado que el febuxostat tenga un perfil cardiovascular similar al alopurinol. Sin embargo, en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, el tratamiento con alopurinol se asocia con una menor mortalidad cardiovascular en comparación con el febuxostat (46)

No se encontraron diferencias significativas en los cambios en la creatinina sérica desde el inicio entre los grupos de febuxostat y alopurinol. Los cambios en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) al mes, no presentaron significancia estadística a los 3 meses, Hubo una diferencia significativa en los niveles de albuminuria desde el inicio entre los grupos febuxostat y alopurinol (diferencia media -0,92 mg/dl, IC del 95% -1,29, -0,56 mg/dl; heterogeneidad  $\chi^2 = 6,24$ ,  $I^2 = 52\%$ ,  $P < 0,001$ ). El febuxostat podría tener más efecto renoprotector que el alopurinol. (47). El febuxostat combinado con desbridamiento artroscópico del depósito de cristales de urato monosódico o tofos tuvo un efecto superior en la reducción de los niveles de ácido úrico y los tiempos de brote agudo en pacientes con gota que el febuxostat solo. (48). Dado que el tratamiento puede ser renoprotector, se requieren más estudios sobre sus efectos en la enfermedad renal crónica (49).

## 6. CONCLUSIONES

Los efectos independientes de mitocondrias ROS (mitoROS) del febuxostat mediados por un aumento del ATP intracelular y una mejora de la energía mitocondrial a través de la activación de la vía de recuperación de purinas sugieren que la bioenergética celular es importante para regular la activación de NLRP3, y la inhibición de XOR puede ser clínicamente relevante en enfermedades inflamatorias relacionadas con NLRP3. La efectividad del febuxostat se comprueba al disminuir los niveles séricos de ácido úrico  $< 6\text{mg/dl}$  desde la primera semana de tratamiento en comparación con el alopurinol, topiroxostat y placebo, por tanto, provoca la disminución de la prevalencia de gota (artritis inflamatoria por acumulación de cristales de urato monosódico, mejora la filtración glomerular por ende disminuye el cociente albumina- creatinina).

Además, este fármaco disminuye la presión arterial sistólica en sujetos con filtración glomerular normal, alivia la disfunción endotelial vascular y disminuye la inflamación por hemodiálisis. De hecho, es crucial que los datos del rotulado del producto de alopurinol y febuxostat contengan y detallen los datos de seguridad vigentes para guiar a los expertos en salud al prescribir estos fármacos a los pacientes. El índice de masa corporal y la función renal mostraron covariables de gran importancia. Se necesitan más investigaciones para examinar la importancia clínica de estos hallazgos, especialmente dado que la insuficiencia renal y la obesidad son problemas habituales en individuos con gota.

En Ecuador, el Febuxostat está disponible como tratamiento para la hiperuricemia y la gota crónica, siendo una alternativa común al alopurinol. Aunque generalmente es más costoso, Febuxostat suele ser más efectivo para reducir los niveles de ácido úrico en pacientes que no toleran o no responden adecuadamente al alopurinol.

No obstante, el alopurinol sigue siendo el tratamiento inicial y más accesible debido a su menor costo y amplia disponibilidad. El Topiroxostat, está disponible principalmente en Asia y no es tan accesible en América Latina, por lo que aún no se ha adoptado ampliamente en Ecuador. Los estudios comparativos entre Topiroxostat y Febuxostat muestran que ambos son efectivos en la reducción del ácido úrico; sin embargo, Febuxostat puede lograr una disminución más rápida de los niveles séricos, mientras que Topiroxostat es considerado más seguro para pacientes con problemas renales moderados. En términos de costo-efectividad en nuestro país, Alopurinol es la opción preferida económicamente, Febuxostat es más costoso y reservado para casos específicos, y Topiroxostat, aunque eficaz, no está ampliamente disponible en el país.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ríos V. Síndrome de Hiperuricemia: Una Perspectiva Fisiopatológica Integrada Hyperuricemia Syndrome: An Integrated Physiopathological Perspective. *Archivos de medicina*. 2020;16 (2): 2:8. DOI: 10.3823/1431.
2. De Cantabria L. Fisiopatología del Ácido úrico, purinas, pirimidinas y sus manifestaciones clínicas. España. 2018.10-50. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/17296>.
3. Suarez M, Ferrin, R, Anchundia, E. Diagnóstico, tratamiento y prevención de la gota. 2020 Mar 24(1): 222-252. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1560-43812020000100222&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812020000100222&lng=es).
4. Bento, J; Dias, A; Sousa, N. Tratamento da hiperuricemia assintomática: revisão baseada na evidência. *RPMGF* 2019;35(6):469-80. DOI: 10.32385/rpmgf.v35i6.12308.
5. De Marziani, G; Bensusán, T; Canda, M, Castaño, Y, Davila, F; Dieuzeide, G; et, al. Manejo de la hiperuricemia en pacientes en Argentina. Una encuesta mediante cuestionario. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2019 39(3):175-83. Disponible en: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/462>.
6. Deng, J; Lai, P; Xie, L; Qiu, S; Qiu, D; Zhang, J. Cardiovascular safety of febuxostat versus allopurinol among the Asian patients with or without gout: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Sci*. 2024 Mar;17(3):13757. DOI: 10.1111/cts.13757.
7. Diego, L; Mena, D; Robert, L. Hiperuricemia y tratamiento farmacológico de la gota. *Rev. BIT* 2019; 30 (2). .
8. Iscoff, P; Paradiso, C; De Marziani, G; Elbert, A. Tratamiento de las hiperuricemias. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2018;37(2):104-1.
9. Sails, O. Tratamiento de la crisis de gota, tratamiento farmacológico de la hiperuricemia estrategia “treat to target” y adherencia al tratamiento, fármacos hipouricemiantes. 2019 (7).
10. Maldonado, G; Moreno, M; Vallejo, C. Nuevas perspectivas y alternativas terapéuticas. *Reumatología al día*, artículo original, Gota; Nuevas perspectivas. 2018; 13(1), 10 – 17.
11. Sosinsky, A; Song, Y; Gunawardhana, L; Phillips, S; Page, M. The Impact of Label Changes on Real-World Febuxostat Utilization in Patients with Gout: A Cross-Sectional Drug Utilization Study. *Rheumatol Ther*. 2023;10(5):1277-1295. DOI: 10.1007/s40744-023-00581-x.
12. Dewi C, Puspita F, Puspitasari IM, Zakiyah N. Hepatic Safety of Febuxostat and Allopurinol for Gout Patients: A Systematic Review of Randomized Controlled Trial. *Ther Clin Risk Manag*. 2023 Sep 18;19:731-743. doi: 10.2147/TCRM.S424598.
13. Hu M, Tomlinson B. Febuxostat in the management of hyperuricemia and chronic gout: a review. *Ther Clin Risk Manag*. 2008 Dec;4(6):1209-20. doi: 10.2147/tcrm.s3310.
14. Xie, H; Hu, N; Pan, T; Wu, J; Yu, M; Wang, D. Effectiveness and safety of different doses of febuxostat compared with allopurinol in the treatment of hyperuricemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2023; 14;24(1):79. DOI: 10.1186/s40360-023-00723-5.
15. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Study Quality Assessment Tools [Internet]. [citado el 2024 Jul 12]. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>.
16. Sezai, A; Soma, M; Nakata, K; Osaka, S; Ishii, Y; Yaoita, H; et, al. Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients with chronic kidney disease (NU-FLASH trial for CKD). *J Cardiol*. 2015 Oct;66(4):298-303. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.12.017.
17. Hatoum, H; Khanna, D; Lin, S; Akhras, K; Shiozawa, A; Khanna, P. Achieving serum urate goal: a comparative effectiveness study between allopurinol and febuxostat. *Postgrad Med*. 2014 Mar;126(2):65-75. doi: 10.3810/pgm.2014.03.2741.
18. Xu, S; Liu, X; Ming, J; Chen, S; Wang, Y; Liu, X, et al. A phase 3, multicenter, randomized, allopurinol-controlled study assessing the safety and efficacy of oral febuxostat in Chinese gout patients with hyperuricemia. *Int J Rheum Dis*. 2015 Jul;18(6):669-78. doi: 10.1111/1756-185X.12648.
19. Pichholiya, M; Yadav, A; Luhadia, S; Tahashildar, J; Aseri, M. A comparative study of efficacy and safety of

- febuxostat and allopurinol in pyrazinamide-induced hyperuricemic tubercular patients. *Indian J Pharmacol.* 2016 Sep-Oct;48(5):522-525. doi: 10.4103/0253-7613.190729.
20. Gunawardhana, L; McLean, L; Punzi, H; Hunt, B; Palmer, R; Whelton, A, et, al. Effect of Febuxostat on Ambulatory Blood Pressure in Subjects With Hyperuricemia and Hypertension: A Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Study. *J Am Heart Assoc.* 2017 Nov 4;6(11):e006683. doi: 10.1161/JAHA.117.006683.
  21. Alshahawey, M; Shahin, S; Elsaid, T; Sabri, N. Effect of Febuxostat on the Endothelial Dysfunction in Hemodialysis Patients: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Study. *Am J Nephrol.* 2017;45(5):452-459. doi: 10.1159/000471893.
  22. Kimura, K; Hosoya, T; Uchida, S; Inaba, M; Makino, H; Maruyama, S; et al; FEATHER Study Investigators. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis.* 2018 Dec;72(6):798-810. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.028.
  23. Li, Y; Liu, M; Zhang, X; Lu, Y; Meng, J. Switching from allopurinol to febuxostat: efficacy and safety in the treatment of hyperuricemia in renal transplant recipients. *Ren Fail.* 2019 Nov;41(1):595-599. doi: 10.1080/0886022X.2019.1632717.
  24. Mackenzie, I; Ford, I; Nuki, G; Hallas, J; Hawkey, C; Webster, J; et al; FAST Study Group. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2020 Nov 28;396(10264):1745-1757. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0.
  25. Quilisadio, J; Salido, E; Penserga, E. Achievement of the target serum urate level among patients with gout treated with allopurinol or febuxostat in an arthritis clinic in the Philippines. *Mod Rheumatol.* 2021 May;31(3):755-761. doi: 10.1080/14397595.2020.1800557.
  26. Sezai, A; Unosawa, S; Taoka, M; Osaka, S; Sekino, H; Tanaka, M. Changeover Trial of Febuxostat and Topiroxostat for Hyperuricemia with Cardiovascular Disease: Sub-Analysis for Chronic Kidney Disease (TROFEO CKD Trial). *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Aug 20;26(4):202-208. doi: 10.5761/atcs.0a.19-00162.
  27. Peng, Y; Tain, Y; Lee, C; Yang, Y; Huang, Y; Wen, Y; et, al. Comparison of uric acid reduction and renal outcomes of febuxostat vs allopurinol in patients with chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2020 Jul 1;10(1):10734. doi: 10.1038/s41598-020-67026-1.
  28. Kario, K; Nishizawa, M; Kiuchi, M; Kiyosue, A; Tomita, F; Ohtani, H; et al. Comparative effects of topiroxostat and febuxostat on arterial properties in hypertensive patients with hyperuricemia. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2021 Feb;23(2):334-344. doi: 10.1111/jch.14153.
  29. Suzuki, S; Yoshihisa, A; Yokokawa, T; Kobayashi, A; Yamaki, T; Kunii, H; et al; multicenter randomized trial investigators. Comparison between febuxostat and allopurinol uric acid-lowering therapy in patients with chronic heart failure and hyperuricemia: a multicenter randomized controlled trial. *J Int Med Res.* 2021 Dec;49(12):3000605211062770. doi: 10.1177/03000605211062770.
  30. Stack, A; Dronamraju, N; Parkinson, J; Johansson, S; Johnsson, E; Erlandsson, F; et,al. Effect of Intensive Urate Lowering With Combined Verinurad and Febuxostat on Albuminuria in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis.* 2021 Apr;77(4):481-489. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.09.009.
  31. Sakai, Y; Otsuka, T; Ohno, D; Murasawa, T; Sato, N, Tsuruoka S. Febuxostat para el tratamiento de la hiperuricemia resistente al alopurinol en pacientes con enfermedad renal crónica. *Renal Failure.*2013; 36 (2), 225–231. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.844622>.
  32. Saag, K; Becker, M; White, W; Whelton, A; Borer, J; Gorelick, P; et, al; CARES Investigators. Evaluation of the Relationship Between Serum Urate Levels, Clinical Manifestations of Gout, and Death From Cardiovascular Causes in Patients Receiving Febuxostat or Allopurinol in an Outcomes Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Sep;74(9):1593-1601.
  33. Giovambattista, D; Marek, R; Martijn, G; Michael, T; Cristina, G, Anne, T; et, al. Effects of intensive urate lowering therapy with febuxostat in comparison with allopurinol on pulse wave velocity in patients with gout and increased cardiovascular risk: the FORWARD. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022.
  34. Nata, N; Ninwisut, N; Inkong, P; Supasyndh, O; Satirapoj, B. Effects of febuxostat on markers of endothelial dysfunction and renal progression in patients with chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2023 Aug 18;13(1):13494. doi: 10.1038/s41598-023-28111-1

10.1038/s41598-023-40767-5. .

35. Saito, Y; Tanaka, A; Yoshida, H; Nakashima, H; Ban, N; Matsuhisa, M; et al. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition by Febuxostat on Lipid Profiles of Patients with Hyperuricemia: Insights from Randomized PRIZE Study. *Nutrients* 2024, 16, 2324. <https://doi.org/10.3390/nu16142324>. .
36. Desideri, G; Rajzer, M; Gerritsen, M; Nurmohamed, M; Giannattasio, C; Tausche, A; et, al. Effects of intensive urate lowering therapy with febuxostat in comparison with allopurinol on pulse wave velocity in patients with gout and increased cardiovascular risk: the FORWARD study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022 May 5;8(3):236-242. .
37. Qi, H; Sun, M; Terkeltaub, R; Xue, X; Li, X; Cui, L; et al. Response to febuxostat according to clinical subtypes of hyperuricemia: a prospective cohort study in primary gout. *Arthritis Res Ther.* 2023 Dec 11;25(1):241. doi: 10.1186/s13075-023-03228-y.
38. Sun, W; Zhao, X; Dalbeth, N; Terkeltaub, R; Cui, L; Liu, Z; et al. Predictors of Inadequate Serum Urate Response to Low-Dose Febuxostat in Male Patients with Gout. *J Inflamm Res.* 2024 Apr 30;17:2657-2668. doi: 10.2147/JIR.S458250. .
39. Si,X; Huang, L; Ding, Q; Zhang, W; Zhao, R; Ai, C; et al. Comparison of clinical and economic evaluation between selected generic and original febuxostat tablets in Chinese gout patients with hyperuricemia: A real-world multicenter retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2024 Jan 26;103(4):e37081.
40. Nomura, J; Kobayashi, T; So, A; Busso, N. Febuxostat, a Xanthine Oxidoreductase Inhibitor, Decreases NLRP3-dependent Inflammation in Macrophages by Activating the Purine Salvage Pathway and Restoring Cellular Bioenergetics. *Sci Rep.* 2019; 21;9(1):17314. DOI: 10.1038/s41598-019-53965-x. .
41. Takeshita, M; Tanaka, A; Yoshida, H; Nakamura, I; Shibata, Y; Hata, S; et al. Effect of the Xanthine Oxidase Inhibitor, Febuxostat, on WBC Count in Asymptomatic Hyperuricemia: Subanalysis of the Randomized PRIZE Study. *J Atheroscler Thromb.* 2024 Jun 1;31(6):864-875. doi: 10.5551/jat.64574.
42. Tsukamoto, S; Okami, N; Yamada, T; Azushima, K; Yamaji, T; Kinguchi, S; et al. Prevention of kidney function decline using uric acid-lowering therapy in chronic kidney disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2022 Mar;41(3):911-919. doi: 10.1007/s10067-021-05956-5.
43. Liao, Z; Xu, L; Wan, B; Wang, L; Zhao, C; Wu, G; et, al. Comparison of Febuxostat and Allopurinol in the Treatment of Patients with Chronic Kidney Disease Stage 3-5 with Hyperuricemia. *Emerg Med Int.* 2022; 11, 2022:1177946. DOI: 10.1155/2022/1177946.
44. Kamel, B; Abuhelwa, A; Foster, D; Duong, J; Graham, G; Williams, K; et, al. Population pharmacokinetic modelling of febuxostat in healthy subjects and people with gout. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Dec;88(12):5359-5368. doi: 10.1111/bcp.15462.
45. Lee, J; Kim, J; Ghang, B; Jeong, W. A retrospective observational study of the appropriate starting dose of febuxostat in patients with gout. *Korean J Intern Med.* 2023 May;38(3):427-433. doi: 10.3904/kjim.2022.190.
46. Guan, X; Zhang, S; Liu, J; Wu, F; Zhou, L; Liu, Y; et,al. Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout: A meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022 Sep 30;13:998441. doi: 10.3389/fphar.2022.998441. PMID: 36249825; PMCID: PMC9563376.
47. Kim, S; Kim, H; Ahn, H; Oh, S; Han, K; Um, T; et, al. Renoprotective effects of febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Res Clin Pract.* 2018;36(3):274-281. DOI: 10.23876/j.krcp.2017.36.3.274.
48. Gong, Z; Xia, L; Xu, R; Luo, M; Deng, H; Kang, Z; et, al. The Clinical Effects of Febuxostat Alone or Combined with Arthroscopic Surgery for Gout: A Single-Center Retrospective Study. *J Inflamm Res.* 2021; 7; 14:4509-4517. DOI: 10.2147/JIR.S329800.
49. Park, S; Lee, J; Kim, D; Kim, Y; Lim, C. Superior effect of allopurinol compared to febuxostat on the retardation of chronic kidney disease progression. *PLoS One* 2022; 28;17(2): 0264627. DOI: 10.1371/journal.pone.0264627. .

**Víctor Manuel Calle Crespo** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0303097224**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Efectividad del febuxostat en pacientes hiperuricémicos. Revisión sistemática”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

**Azogues, 11 de Noviembre de 2024**



Firmado electrónicamente por:  
**VÍCTOR MANUEL CALLE  
CRESPO**

F: .....

**Víctor Manuel Calle Crespo**

**C.I. 0303097224**