

## Eficacia y seguridad a corto plazo del tratamiento con febuxostat en el paciente trasplantado renal. Estudio observacional unicéntrico

### Short-term efficacy and safety of treatment with febuxostat in kidney transplant recipient. An unicentric observational study

Sr. Director:

La hiperuricemia asintomática es frecuente en el paciente trasplantado renal y el tratamiento clásico con alopurinol o benzbromarona no está exento de complicaciones e interacciones potencialmente graves, además de mostrar una menor eficacia si se emplea a dosis habituales. Con este estudio, nos proponemos evaluar la eficacia y seguridad a corto plazo del febuxostat en el paciente trasplantado renal estable.

Se incluyeron 15 pacientes trasplantados renales en tratamiento con febuxostat que hubieran cumplido un mínimo de 6 meses de tratamiento. Se analizaron, de forma retrospectiva, niveles de ácido úrico, función renal, proteinuria y niveles de inmunosupresores al inicio, a los 3 y a los 6 meses. Se evaluaron también la presencia de efectos adversos o alteraciones analíticas que hubieran obligado a la suspensión del fármaco.

Todos los pacientes se encontraban en situación clínica estable, con cifras de creatinina de  $1,81 \pm 0,57$  mg/dl. Todos estaban en tratamiento previo con alopurinol excepto uno, por antecedentes de aplasia medular secundaria a dicho fármaco. Tanto la dosis inicial como sus modificaciones fueron determinadas por el clínico según criterio propio: la más habitual fue 40 mg/día (tabla 1).

Los niveles de ácido úrico disminuyeron de forma significativa tras 6 meses de tratamiento con febuxostat ( $8,45 \pm 0,45$  vs.  $6,20 \pm 1,07$  mg/dl). Ningún paciente presentó crisis de gota. No se encontraron diferencias significativas en la función renal o en los niveles de proteinuria. No hemos observado una modificación homogénea de la dosificación de fármacos inmunosupresores. A pesar de las variaciones en la dosis de febuxostat, no hubo diferencias significativas en los niveles séricos de anticalcineurínicos o de inhibidores de m-TOR. No se registró ningún efecto adverso grave. La supervivencia global y del injerto fue del 100% (tabla 2).

La hiperuricemia es frecuente en el paciente trasplantado renal, principalmente en aquellos en tratamiento con anticalcineurínicos (ciclosporina y tacrolimus) o diuréticos<sup>1</sup>. A día de hoy, diversos estudios señalan que dicho trastorno induce disfunción del injerto a través de la activación de mediadores proinflamatorios que, finalmente, culminan en daño endotelial y de la microvasculatura renal<sup>2,3</sup>.

Muy pocos estudios han demostrado que la reducción de los niveles de ácido úrico tenga beneficios reales sobre la

progresión de la enfermedad renal crónica<sup>4</sup>. Goicoechea encabezaba en el año 2010 un estudio aleatorizado y controlado y, posteriormente en el año 2015, su análisis *post hoc*, en el que constataba que el efecto beneficioso del tratamiento con alopurinol en la progresión de la enfermedad renal y del riesgo cardiovascular se mantenía tras una media de 7 años de seguimiento<sup>5,6</sup>.

Si nos referimos específicamente al paciente trasplantado renal, varios estudios señalan que la hiperuricemia desempeña un papel relevante en el pronóstico y supervivencia del injerto a largo plazo<sup>7</sup>. Sin embargo, no existen ensayos clínicos aleatorizados que demuestren beneficio real en la reducción del ácido úrico en estos pacientes.

Febuxostat, un nuevo inhibidor selectivo de la xantina oxidasa, se presenta como alternativa para aquellos sujetos en los que no se alcanzan los objetivos de ácido úrico, o en los que existe intolerancia o contraindicación para el empleo de los fármacos clásicos.

No existen hasta la fecha suficientes estudios que aseguren la eficacia y seguridad de este fármaco en el paciente trasplantado renal estable. En el año 2014, fueron publicados 2 estudios retrospectivos que analizaban a pacientes trasplantados renales en tratamiento con febuxostat a dosis bajas (entre 10 y 20 mg/día). En ambos, tras un seguimiento medio de 12 meses, se evidenciaba una reducción significativa del ácido úrico sin aparición de efectos adversos graves<sup>8,9</sup>. Los pacientes en tratamiento con febuxostat consiguieron mayores descensos que aquellos que recibieron alopurinol o benzbromarona, sin diferencias significativas en la tasa de filtrado glomerular<sup>9</sup>.

En nuestro estudio, febuxostat se muestra como un fármaco eficaz, que consigue una reducción significativa del ácido úrico en los primeros 6 meses, inclusive con dosis más bajas de las recomendadas en ficha técnica, en pacientes en los que previamente no se alcanzaron los objetivos deseados con alopurinol. Además, ha demostrado ser un fármaco seguro, sin que se haya registrado ningún efecto adverso grave, ni constatado influencia en la función renal, la proteinuria ni en los niveles de fármacos inmunosupresores.

Cabe destacar la práctica inexistencia de efectos adversos graves con dosis bajas del fármaco. En un ensayo clínico multicéntrico que comparaba febuxostat (dosis de 80 y 120 mg/día) con alopurinol (dosis de 300 mg/día), el número de pacientes que interrumpieron el fármaco fue significativamente mayor

**Tabla 1 – Características demográficas de los sujetos incluidos en el estudio**

Variable	
Número de sujetos, n	15
Edad (años)	55,6 ± 15,31
Sexo masculino, n (%)	14 (93,3)
Tiempo desde TX hasta inicio de FBX (meses)	5; media: 67,13 ± 70,31; mediana: 36,4; rango: (7,1-242,7)
Tratamiento con TAC, n (%)	11 (73,3)
Tratamiento con CsA, n (%)	2 (13,3)
Tratamiento con EVER, n (%)	1 (6,6)
Dosis inicio FBX 40 mg/día, n (%)	12 (80)
Dosis final FBX < o = 40 mg/día, n (%)	12 (80)
Tratamiento previo alopurinol n (%)	14 (93,3)

CsA: ciclosporina A; EVER: everolimus; FBX: febuxostat; TAC: tacrolimus; TX: trasplante renal.

**Tabla 2 – Niveles de ácido úrico y otros parámetros al inicio y a los 6 meses del inicio del tratamiento con febuxostat**

	Al inicio	A los 6 meses	p
Acido úrico (mg/dL)	8,45 ± 0,45	6,2 ± 1,07	<0,01
Cr sérica (mg/dL)	1,81 ± 0,57	1,71 ± 0,55	NS
TFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	53,86 ± 15,3	56,9 ± 15,8	NS
Niveles tacrolimus (ng/mL)	7,01 ± 2,18	7,7 ± 2,39	NS
Acido úrico < 7 mg/dL	0	12 (80)	
Acido úrico < 6 mg/dL	0	4 (26,6)	

Cr: creatinina; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

en el grupo que recibía 120 mg/día de febuxostat, sobre todo debido a efectos adversos y crisis de gota<sup>10</sup>.

Nuestro estudio está sujeto a ciertas limitaciones. Es observacional, de carácter retrospectivo, unicéntrico con una muestra de pacientes pequeña. Sin embargo, los resultados se encuentran en línea con los obtenidos por estudios recientes con similares diseños, lo cual anima a seguir avanzando en el tratamiento eficaz de la hiperuricemia del paciente trasplantado renal.

## Conclusión

Febuxostat parece tratarse de un fármaco eficaz y seguro a corto plazo en el paciente trasplantado renal estable, resistente al tratamiento con alopurinol. Son necesarios estudios prospectivos y aleatorizados que demuestren, no solo su eficacia y seguridad a largo plazo, sino los efectos de la reducción del ácido úrico sobre la supervivencia del injerto y los eventos cardiovasculares en estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bellomo G. Asymptomatic hiperuricemia following renal transplantation. *World J Nephrol.* 2015;4:324-9.
- Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int.* 2005;67:1739-42.
- Kang DH, Han L, Ouyang X, Kahn AM, Kanellis J, Li P, et al. Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol.* 2005;25:425-33.
- Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:51-9.
- Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1388-93.
- Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, Verde E, Macias N, Santos A. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: Long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2015;65:543-9.
- Huang Y, Li Y-L, Huang H, Wang L, Yuan W-M, Li J. Effects of hyperuricemia on renal function of renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS ONE.* 2012;7:e39457.
- Tojimbara T, Nakajima I, Yashima J, Fuchinoue S, Teraoka S. Efficacy and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase for the treatment of hyperuricemia in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2014;46:511-3.
- Sofue T, Inui M, Hara T, Nishijima Y, Moriwaki K, Hayashida Y, et al. Efficacy and safety of febuxostat in the treatment of hyperuricemia in stable kidney transplant recipients. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:245-53.
- Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005;353:2450-61.

Marta Ferreira\*, Carlos Jiménez, María O. Lopez, Elena González, María José Santana y Rafael Selgas

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [martaferreirabermejo@gmail.com](mailto:martaferreirabermejo@gmail.com) (M. Ferreira).

0211-6995/© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.03.020>