



VII

Reunión de Riesgo Vascular

Palacio de Congresos. Valencia
5 y 6 de Mayo 2011

6 de Mayo, 11:30-13:30

MESA REDONDA: Controversias en Riesgo Cardiovascular

Riesgo vascular, ¿hiperuricemia o gota?

Fernando Perez-Ruiz

Especialista en Reumatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid
Doctor en Medicina, Universidad de Barcelona

Especialista Senior de Reumatología
Hospital de Cruces, Vizcaya. Spain.

Declaración de conflicto de intereses

- ⦿ Fondos de Investigación:
 - Asociación de Reumatólogos del Hospital de Cruces
 - Ministerio de Sanidad, Gobierno de España
 - Fundación Española de Reumatología
- ⦿ Consultorias:
 - Menarini
 - Novartis
 - Savient
 - Ardea
- ⦿ Ponencias:
 - Menarini
 - Novartis
- ⦿ Investigador principal en ensayos clínicos:
 - Fernando Perez Ruiz
 - Ardea
 - Novartis
 - Sanofi

- Agenda
 - Hiperuricemia y riesgo CV
 - Gota y riesgo CV
 - Intervención y riesgo CV
 - Limitaciones del tratamiento

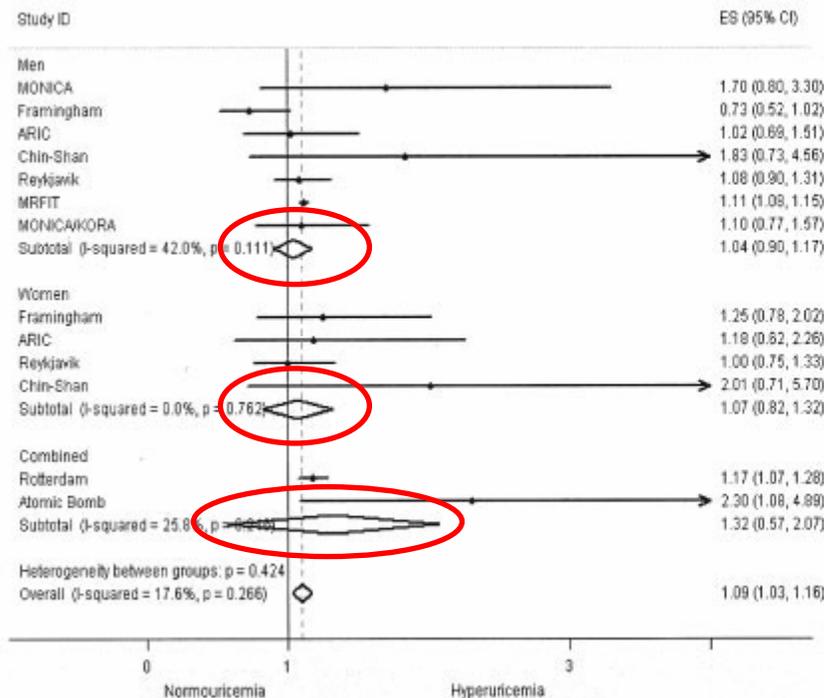
Hiperuricemia



- Hiperuricemia y eventos CV
 - Aumento marginal de CHD
 - Meta-análisis de 26 estudios
 - > 400,000 adultos incluidos
 - RR para incidencia 1,09
 - RR para mortalidad 1,16
 - Análisis por subgrupos: solo en mujeres

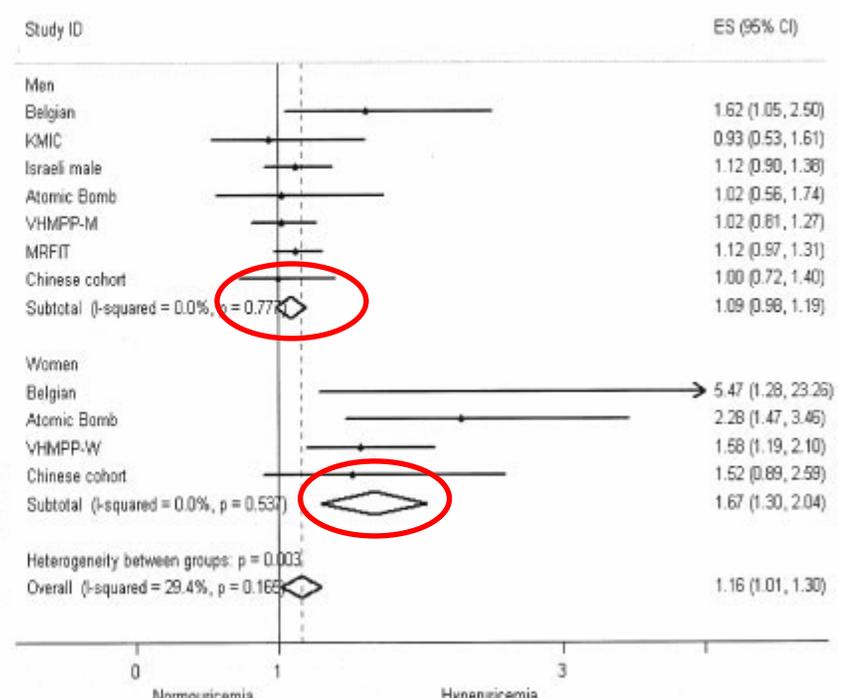
Hiperuricemia

CHD incidence



A

CHD mortality



B

Eventos CV en población sana

	Población	n	% H	Edad	RR tras ajuste	¿Independiente?
1	Hombres sanos	1.044	100	54	IAM 1.7 (0.8-3.3)	Si
2	Hombres y mujeres sanos	6.763	45	47	Eventos coronarios 0.91 (0.83-0.99)	No
4	Hombres y mujeres sanos de edad media	13.504	56	54	Eventos coronarios H: 1.02 (0.69-1.51) M: 1.18 (0.62-2.26)	No
8	Italianos sanos	2.469	45	54	Eventos CV 1.18 (1.00-1.39)	Si

Aumento de riesgo en hipertensos

Table 2 Summary of most recent prospective cohort studies involving hypertensive patients using multivariate analysis to determine association between serum uric acid and cardiovascular outcomes

Study	Population	No. studied (male/female)	Mean age (years)	Years follow-up	Outcomes measured	Events/deaths per 1000 person/yr	Highest division uric acid (mmol/L) Men/women	Risk estimate after adjustment	Independent?
Alderman et al ⁴⁰ 1999	New Yorkers	7978 (4883/3095)	53	6.6	CV events	10.4	IV->0.447/0.370 Baseline/annual	1.22 (1.11-1.35)	Yes 
Fransse et al ⁴¹ SHEP 2000	Elderly Europeans	4327 (~1820/2507)	72	5	A. CV events B. All cause mortality	A. 32.7-41.4 B. 18.6	IV>0.39/0.33 Baseline/annual	A. 1.32 (1.03-1.69) B. 1.05 (0.79-1.4)	Yes 
Verdecchia et al ⁴⁸ PIUMA 2000	Whites	1720 (920/800)	52	4	A. CV events B. Fatal events C. All cause mortality	A. 29 B. 6.1 C. 11.6	IV->0.369/0.274 Baseline	A. 1.73 (1.01-3) B. 1.96 (1.02-3.79) C. 1.63 (1.02-2.57)	Yes 
Wang et al ⁵⁸ Syst-China Trial 2001	Chinese	1873 (1207/666)	67	3	A. CV mortality B. Stroke mortality C. All cause mortality	A. 11 C. 20	IV>0.354 Baseline	A. 1.14 (1.02-1.27) B. 1.34 (1.14-1.57)	Yes 
De Leeuw et al ⁴⁴ Syst-Eur Trial 2002	Elderly Europeans	4552 (1500/3052)	70	2	A. CV mortality B. CV endpoints C. All cause mortality	A. 14.9 C. 28.6	V>0.370 Baseline	A. 1.03 (0.93-1.14) B. 1.06 (0.99-1.13)	No 

CV = cardiovascular.

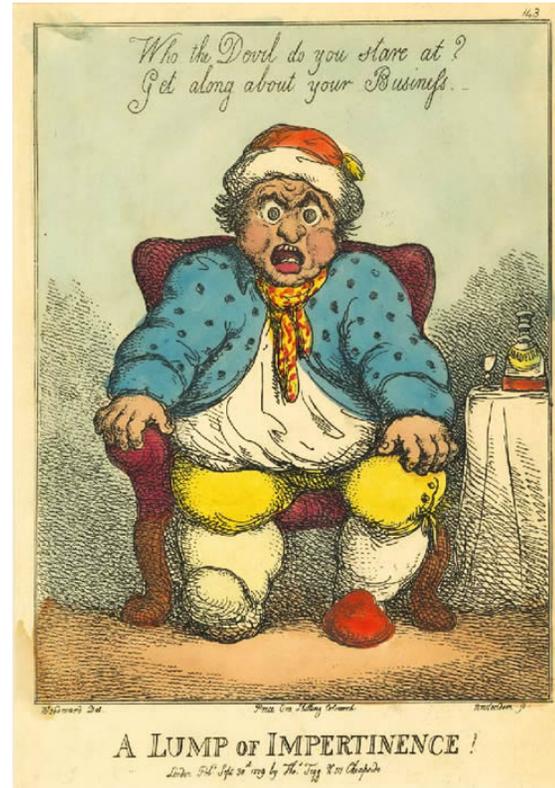
Más riesgo en pacientes de alto riesgo

Table 3 Summary of most recent prospective cohort studies using multivariate analysis to evaluate the association of serum uric acid and cardiovascular outcomes in patients at high cardiovascular risk

Study	Population	No. studied (men/women)	Mean age (years)	Years follow-up	Outcomes measured	Events/deaths per 1000 person-years	Highest division of uric acid or cutoff point (mmol/L)	Risk estimate after adjustment	Independent?
Lehto et al ⁵⁰ 1998	NIDDM in Finland	1017 (551/446)	45-64	7	Stroke events	16	>0.295 Baseline	1.91 (1.24-2.94)	Yes 
Bickel et al ⁵³ 2002	Angiograph-proven CAD	1017 (747/270)	62	2.2	A. All cause mortality B. Cardiac mortality	A. 41.3	IV>0.422 Baseline	A. 1.23 (1.11-1.36) B. 1.17 (1.04-1.31)	Yes 
Anker et al ⁵¹ 2003	CHF	112	59	2	All cause mortality	246	Cutoff >0.565 X1 as outpatient	3.9 (2.4-6.4)	Yes 
Weir et al ⁴⁹ 2003	Stroke	3731 (1786/1945)	72	2.7	A. Subsequent events B. 90-day placement	A. 184	IV>0.38 X1 on admission	A. 1.27 (1.18-1.36) B. 0.78 (0.67-0.91)	Yes 

CAD = coronary artery disease; CHF = chronic heart failure; NIDDM = non-insulin-dependent diabetes mellitus.

Gota y eventos CV



- Gota
 - Riesgo de IAM
 - MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial)
 - 12.866 varones, seguimiento 6,6 años
 - Hiperuricemia & Gota como variables

⊙ Gota

Risk-adjusted ORs for primary and secondary end points, by multivariable logistic regression*

Outcome	Presence versus absence of hyperuricemia		Presence versus absence of gout	
	OR (95% CI)	<i>P</i>	OR (95% CI)	<i>P</i>
Acute MI based on hospitalization records	1.20 (1.08-1.32)	<0.001	1.32 (1.2-1.5)	<0.001
Acute MI based on annual EKGs	1.16 (1.04-1.28)	0.006	1.17 (0.64-2.2)	0.68
Coronary artery bypass graft surgery	1.17 (1.16-1.19)	<0.001	1.38 (0.91-2.11)	0.13
All nonfatal acute MIs	1.15 (1.12-1.19)	<0.001	1.31 (1.24-1.38)	<0.001
Fatal acute MIs	0.91 (0.65-1.27)	0.57	0.96 (0.66-1.44)	0.83
All acute MIs	1.11 (1.08-1.15)	<0.001	1.26 (1.14-1.40)	<0.001

*Odds ratios (ORs) were adjusted for the effect of “clustering” within the randomization arms of the study, Hyperuricemia was defined as a serum uric acid level ≥ 7.0 mg/dl.

- Gota
 - Riesgo de CHD
 - Health Professionals Follow-up Study
 - 51.297 varones, seguimiento 12 años
 - Gota como variable

⊙ Gota

RRs of Death From All Causes, CVD, and CHD According to Status of Gout and CHD at Baseline and During Follow-Up In the Health Professionals Follow-Up Study (1986-1998)

	Disease Status			
	No CHD		CHD	
	No Gout	Gout	No Gout	Gout
Deaths from all causes				
Cases, n	3379	451	1539	456
Age-adjusted RR (95% CI)	1.0	1.36 (1.23-1.50)	1.0	1.50 (1.35-1.67)
Multivariate RR (95% CI)	1.0	1.25 (1.13-1.38)	1.0	1.35 (1.21-1.50)
All cardiovascular deaths				
Cases, n	784	124	924	300
Age adjusted RR (95% CI)	1.0	1.61 (1.33-1.94)	1.0	1.65 (1.45-1.88)
Multivariate RR (95% CI)	1.0	1.32 (1.09-1.60)	1.0	1.35 (1.19-1.55)
Fatal CHD				
Cases, n	434	71	814	257
Age-adjusted RR (95% CI)	1.0	1.73 (1.35-2.23)	1.0	1.62 (1.41-1.87)
Multivariate RR (95% CI)	1.0	1.44 (1.12-1.86)	1.0	1.34 (1.16-1.55)

- Gota
 - Mortalidad CV en varones de edad media
 - MRFIT
 - 9.105 varones 41-65 años
 - Seguimiento: 17 años
 - Sin evidencia clinica ni ECG de CHD
 - Hiperuricemia & Gota como variables

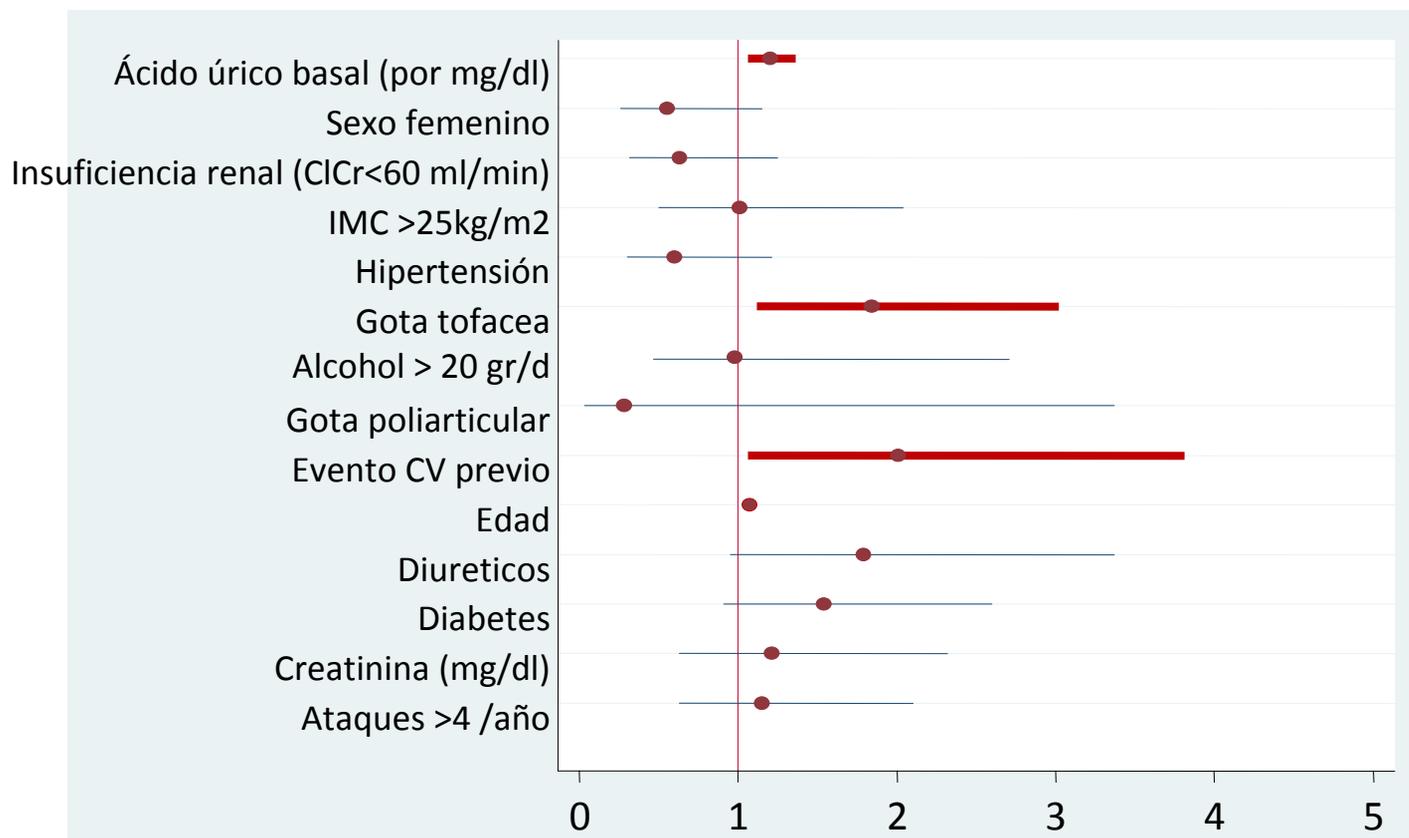
⊙ Gota

	No. Men at Risk	No. Events	Mortality Rate/1000 Person-yrs	Cox-Regression Summary			
				Unadjusted HR (95% CI)	P Value	Adjusted HR (95% CI)	P Value
Death from any cardiovascular disease							
No hyperuricemia or self-reported gout	4798	612	7.7	1 [Ref]	--	1 [Ref]	--
Hyperuricemia alone	3343	470	8.4	1.10 (0.98-1.24)	.11	1.11 (0.98-1.27)	.10
Self-reported gout alone	309	49	10	1.32 (0.99-1.77)	.06	1.19 (0.88-1.60)	.26
Both hyperuricemia and self-reported gout	655	110	10.3	1.37 (1.12-1.68)	.003	1.30 (1.04-1.61)	.02

- Limitaciones
- Ningún meta-análisis sobre HU incluye gota
 - Es una variable asociada a inflamación crónica
- La definición de HU es heterogénea
 - Para puntos de corte
 - Para rangos
- Cuando se incluye “gota “ como variable
 - HU pierde potencia estadística
- Ningún estudio incluye la severidad de la gota

¿ Hiperuricemia y Gota?





VII

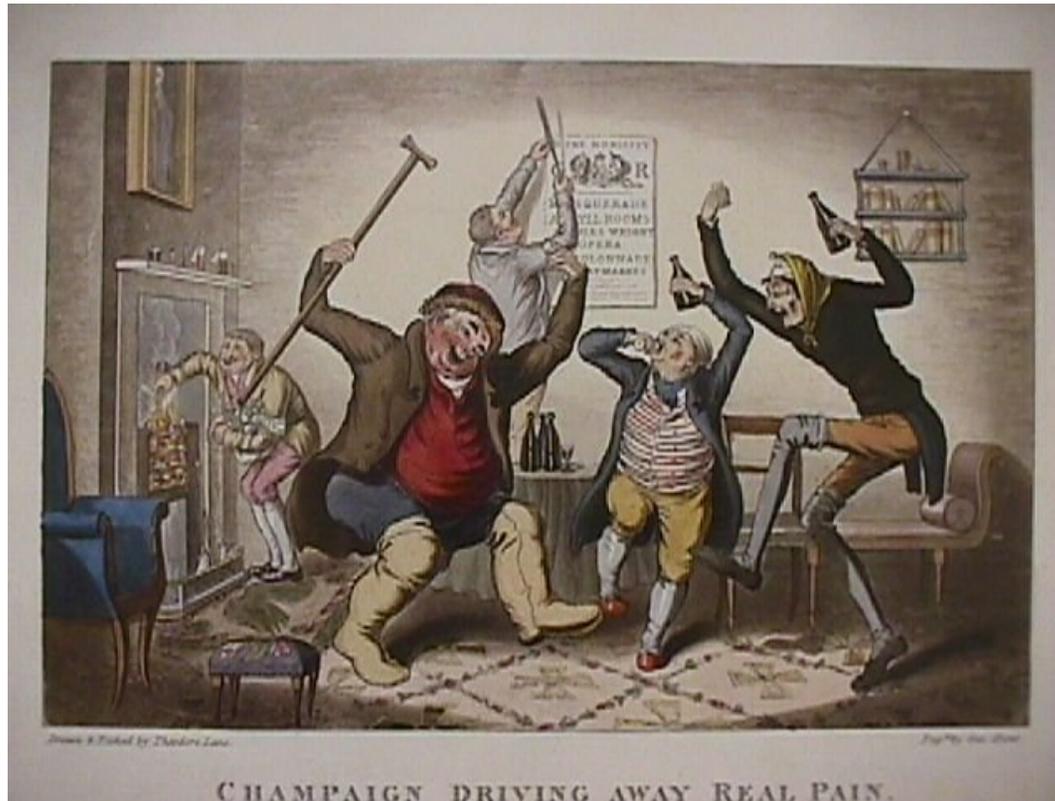
Reunión de Riesgo Vascular

Palacio de Congresos. Valencia
5 y 6 de Mayo 2011

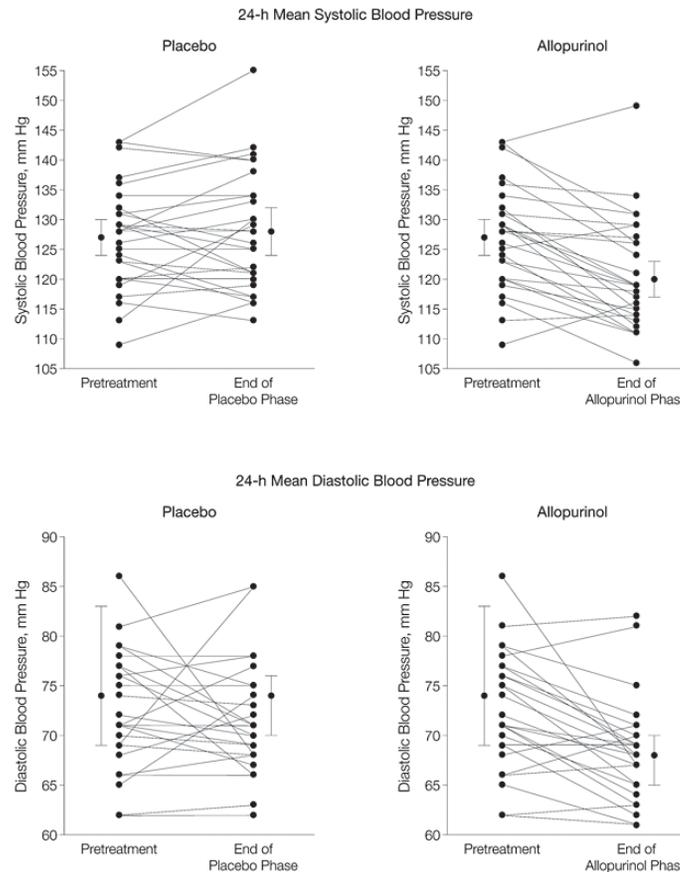


	HR	95%CI Limits
Urate (per mg/dL)	1.40	1.06-1.36
2 nd QT (8.8-9.2/523-547)	2.40	1.11-5.17
3 rd QT (9.2-14.6/547-689)	2.73	1.32-5.65
2 Upper QT (> median)	2.62	1.50-4.58

Intervención



Alopurinol y e hipertensión



Alopurinol y mortalidad CV

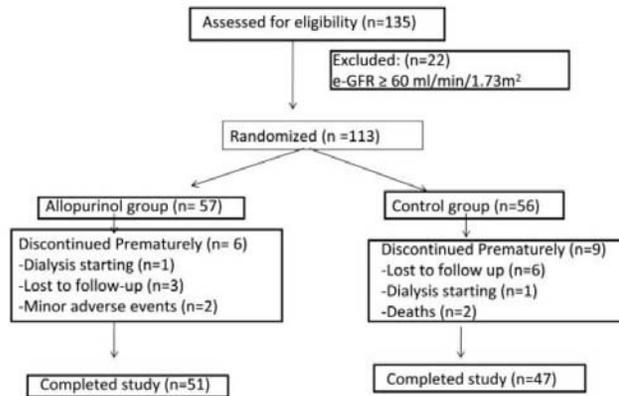
TABLE 2. HRs for all-cause death comparing allopurinol users with controls

	Control group	Allopurinol group
Number of deaths from all causes	745	276
HRs (95% CI)		
Adjusting for baseline urate level	1.0 (referent)	0.78 (0.67, 0.91)
+ Age, race, BMI, sex	1.0 (referent)	0.79 (0.68, 0.92)
+ Comorbidities, health care utilization	1.0 (referent)	0.74 (0.63, 0.87)
+ Cardiovascular and other medications	1.0 (referent)	0.74 (0.63, 0.87)
+ Baseline cholesterol, albumin, GFR	1.0 (referent)	0.77 (0.65, 0.91)

The variables are added at every level of the iteration.

Baseline laboratory measurements

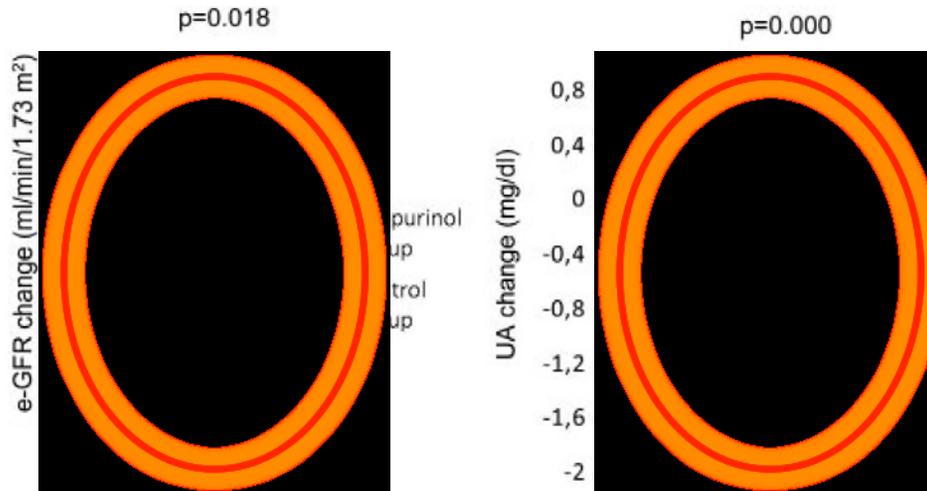
Urate, mean \pm s.d., $\mu\text{mol/l}$	488 \pm 59	535 \pm 83
Cholesterol, mean \pm s.d., mmol/l	5.09 \pm 1.12	5.02 \pm 1.09
GFR, mean \pm s.d., ml/min/1.73 m ²	75.1 \pm 20.0	69.8 \pm 21.2
Albumin, mean \pm s.d., g/l	43 \pm 4	43 \pm 4



	Control Group (n = 56)	Allopurinol Group (n = 57)
Age (years)	71.4 ± 9.5	72.1 ± 7.9
C cystatine (mg/L)	1.9 ± 0.7	1.9 ± 0.5
Serum creatinine (mg/dl)	1.8 ± 0.6	1.7 ± 0.4
eGFR (ml/min per 1.73 m ²)	39.5 ± 12.4	40.6 ± 11.3
Uric acid (mg/dl)	7.3 ± 1.6	7.9 ± 2.1
hsCRP (mg/L)	3.4 (4.7)	4.4 (4.5)
Serum fibrinogen (mg/dl)	374 ± 78	381 ± 79
ESR (mm/h)	15 (21)	17 (23)
Hemoglobin (g/dl)	14.5 ± 4.6	13.6 ± 1.7
Serum albumin (g/dl)	4.4 ± 0.3	4.3 ± 0.3
Albuminuria (mg/d)	35 (47)	36 (343)

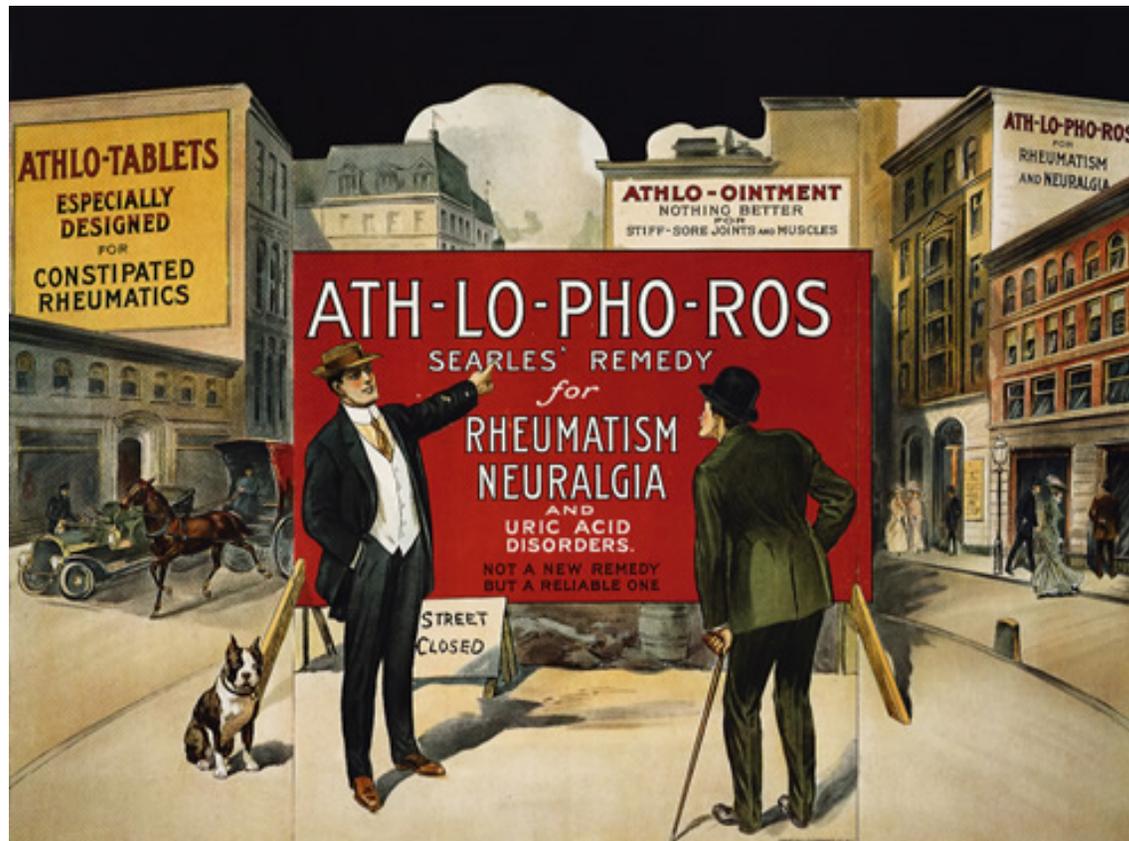
Ensayo clínico aleatorizado, 113 pacientes CKD
 Alopurinol 100 mg/d vs. PBO
 Seguimiento 24 meses
 Medidas de desenlace: Δ e-GFR y eventos vasculares

Ensayo clínico aleatorizado, 113 pacientes CKD
Alopurinol 100 mg/d vs. PBO
Seguimiento 24 meses
Medida de desenlace: e-GFR y eventos vasculares



¿ Reducción del 70% de los eventos vasculares?

Limitaciones de los fármacos reductores de la uricemia



¿Hay indicaciones de tratamiento de la hiperuricemia asintomática?



Alopurinol está indicado para el tratamiento de las principales manifestaciones clínicas de depósito de ácido úrico/uratos. Estas manifestaciones son artritis gotosa, tofos cutáneos y/o afección renal con depósito de cristales o formación de cálculos.

¿Hay indicaciones de tratamiento de la hiperuricemia asintomática?



4.1 Indicaciones terapéuticas

Urinorm es un medicamento hepatotóxico y por tanto está indicado únicamente en pacientes **que no respondan o no toleren el tratamiento con alopurinol** en alguna de las siguientes situaciones:

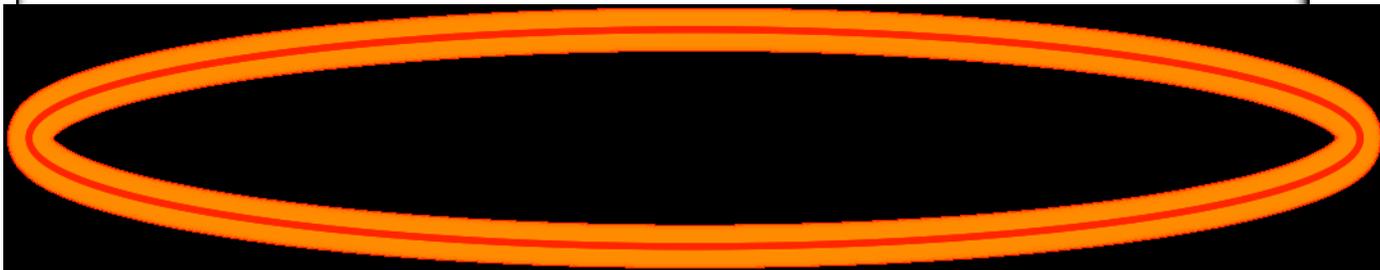


TABLE IV Maintenance Doses of Allopurinol for Adults Based on Individual Creatinine Clearance Measurements

Creatinine Clearance (ml per minute)	Maintenance Dose of Allopurinol
0	100 mg every three days
10	100 mg every two days
20	100 mg daily
40	150 mg daily
60	200 mg daily
80	250 mg daily
100	300 mg daily
120	350 mg daily
140	400 mg daily

This table is based on a standard maintenance dose of 300 mg per day of allopurinol for a patient with a creatinine clearance of 100 ml per minute. The suggested maintenance doses of allopurinol for patients with other creatinine clearances are based on the maintenance dose ratio, where:

$\text{Renal insufficiency dose} / \text{Standard dose} = \text{Serum oxipurinol half-life oxipurinol at creatinine clearance of 100 ml per minute} / \text{Serum oxipurinol half-life oxipurinol in renal insufficiency}$

Limitaciones para la prescripción de benzobromarona

Comunicación Sobre Riesgos De Medicamentos Para Profesionales Sanitarios

NOTA INFORMATIVA

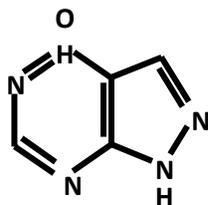
Ref: 2004/02
10 de febrero de 2004

RESTRICCIÓN DEL USO DE BENZBROMARONA (URINORM®) Y SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE BENZIODARONA (DILAFURANE®) Y DE LAS ASOCIACIONES BENZBROMARONA-ALOPURINOL (ACIFUGAN®, FACILIT®)

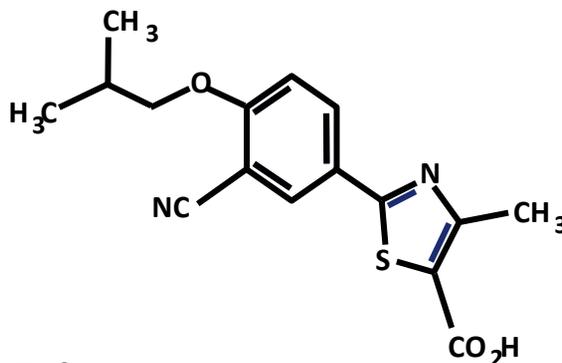
Urinorm es una especialidad de Diagnóstico Hospitalario, por lo que los tratamientos con esta especialidad únicamente deben ser iniciados por médicos especialistas en reumatología o nefrología.

Nuevos fármacos: febuxostat

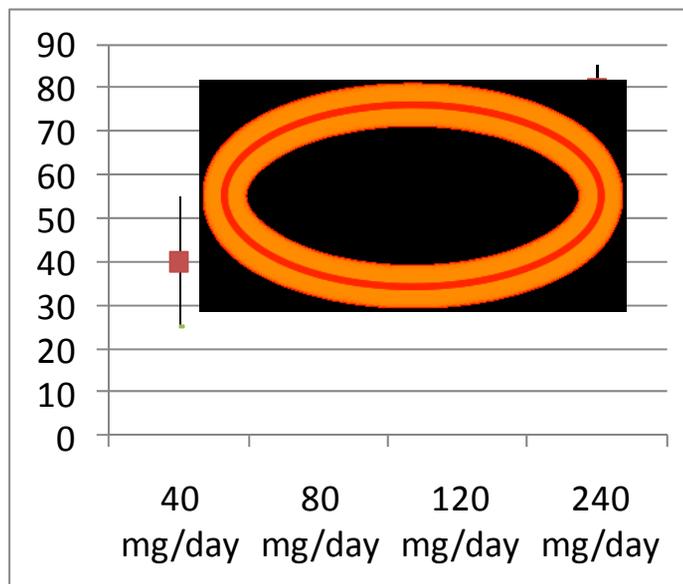
- Compuesto no purínico
- Inhibidor selectivo de la Xantino-Oxidasa (SIXO)
 - Inhibe ambas isoformas (oxidada y reducida)
 - Reducción lineal, intensa, dosis-dependiente de la uricemia



Alopurinol



Febuxostat



Nuevos fármacos: febuxostat

- **Biodisponibilidad**
 - > 80% PO, Tmax: 1.0-1.5 hora, $t_{1/2}$: 5-8 horas
 - No varía con ingesta o antiácidos
- **Metabolismo**
 - Hepático
 - Excreción mayoritariamente como metabolitos inactivos
 - Renal y biliar
- **Sin interacciones**
 - Tiazidas
 - Warfarina
 - AINE (naproxeno, indometacina)
 - Colchicina
- **Sin cambios PK relevantes en pacientes con: CKD 3-4 o Child A**

Nuevos fármacos: febuxostat

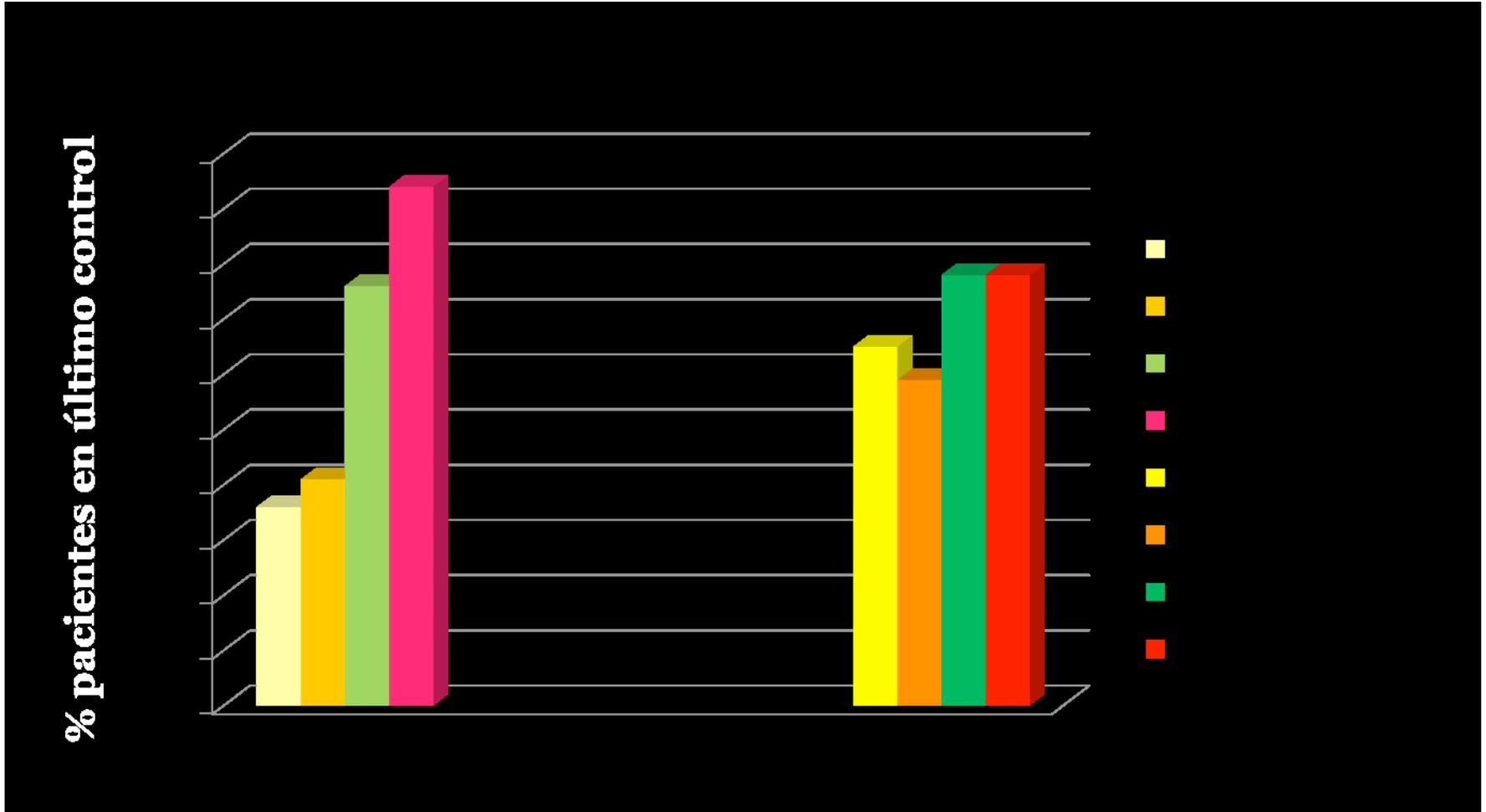
- ⊙ **Nombre comercial: Adenuric®**
- ⊙ **Dosis registradas:** 80 y 120 mg PO qd
- ⊙ **Dosis inicial:** 80 mg/day
- ⊙ **Dosis máxima:** 120 mg/day
- ⊙ **Eficacia:**
 - Evaluable a 2-4 semana de exposición a 80 mg qd
 - Aumento a 120 mg si no se alcanza uricemia adecuada
- **Seguridad:**
 - Profilaxis de ataques agudos > 6 meses (gota)
 - Enzimas hepáticos
 - Evitar o moderar la ingesta de etanol

VII

Reunión de
Riesgo Vascular



Palacio de Congresos. Valencia
5 y 6 de Mayo 2011



Febuxostat no se recomienda en:

- Pacientes con cardiopatía isquémica o ICC
- Pacientes tratados con AZA o 6-MP
- Pacientes con CKD 5
- Pacientes con disfunción hepática moderada-severa

Debe tenerse precaución si se administra a:

- Pacientes tratados con teofilina
- Pacientes con trastornos tiroideos

Conclusiones (I)

1. Tanto hiperuricemia y gota se asocian
 - Cuartiles más altos de uricemia
 - La severidad de la gota
2. Agrupación de factores
 - Más riesgo
 - Beneficio de intervención

Conclusiones (II)

3. Estudios de intervención necesarios

- Población de riesgo
- NNT

4. Limitaciones de tratamientos reductores de la uricemia

- Nuevas alternativas: febuxostat

Gracias por su atención

