

Hiperuricemia crónica



A pesar de los tratamientos,
la prevalencia de hiperuricemia
a nivel mundial no ha cambiado
en los últimos 20 años¹

 **50%**
la carga
de la enfermedad*¹

1990

76.000
AVAD*

2010

114.000
AVAD*

* Carga de la enfermedad medida en AVAD: Años de Vida Ajustados por Discapacidad.
Aumentó de 76.000 a 114.000 años perdidos por discapacidad desde 1990 al 2010¹

Urexil[®]

Febuxostat

Tratamiento crónico de la hiperuricemia^{6,8}

Reduce factores de riesgo en pacientes con comorbilidades asociadas a la gota¹⁰:

- Obesidad
- Excesiva ingesta de alcohol
- Síndrome metabólico
- Diabetes tipo II
- Hipertensión
- Hiperlipidemia
- Enfermedad renal crónica



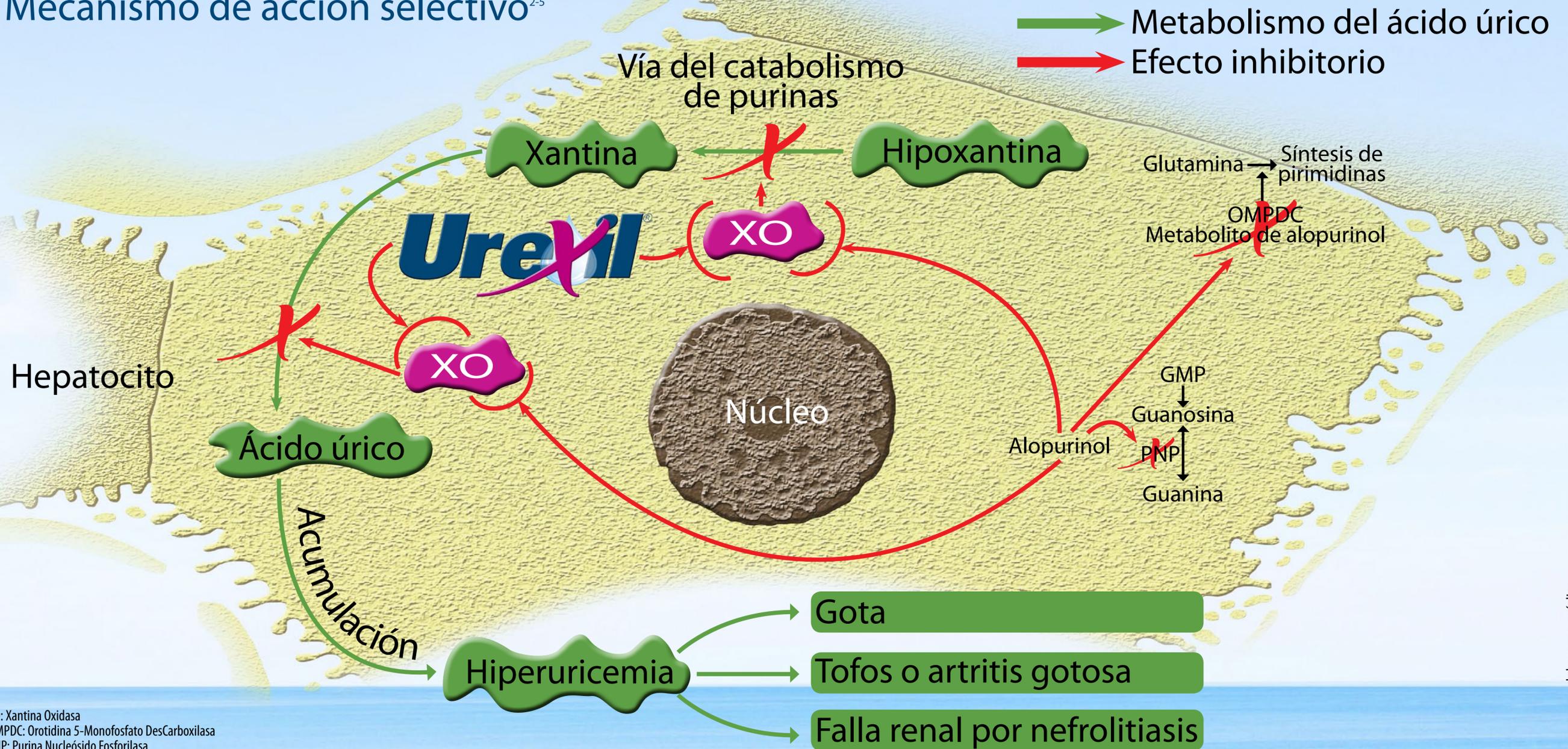
1 Tableta de 80 mg al día

Balance entre potencia y seguridad³⁻⁶

Urexil[®]

Febuxostat

Mecanismo de acción selectivo²⁻⁵



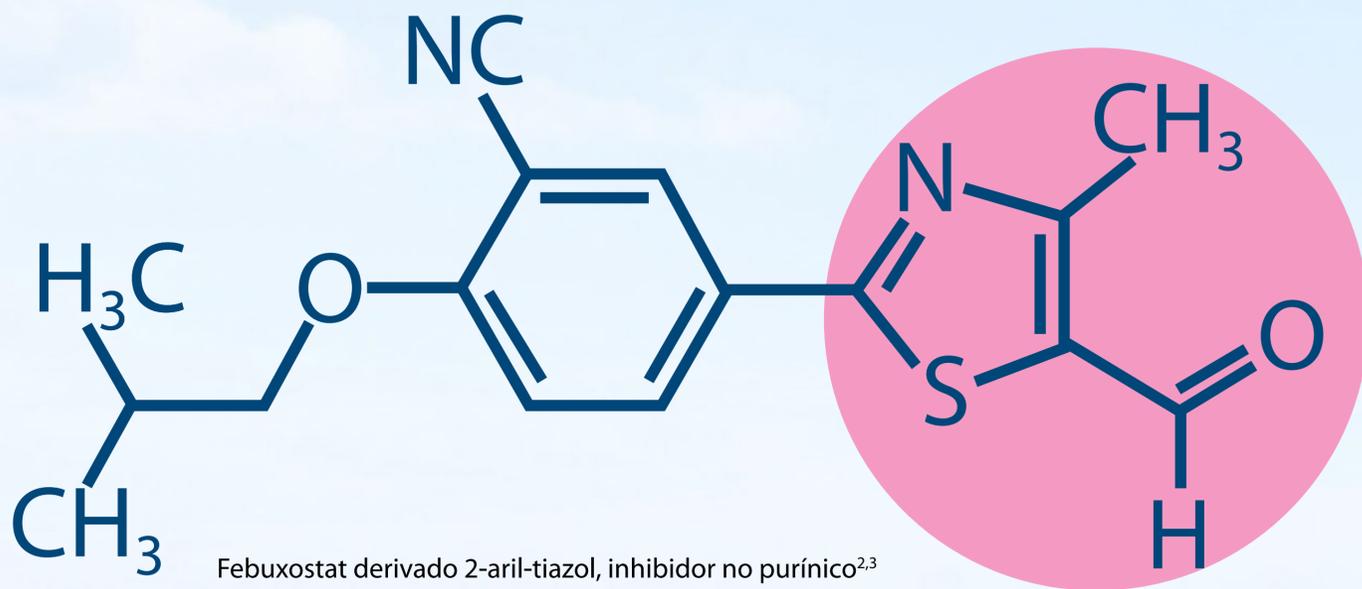
XO: Xantina Oxidasa
 OMPDC: Orotidina 5-Monofosfato DesCarboxilasa
 PNP: Purina Nucleósido Fosforilasa

*Balance entre potencia y seguridad*³⁻⁶

Urexil[®]

Febuxostat

Manejo selectivo
de la hiperuricemia crónica³⁻⁵



Actúa selectivamente en la XO,
sin interferir con otros procesos
metabólicos de las purinas o
pirimidinas^{2,3}

Potente inhibidor de la XO
tanto reducida como oxidada³⁻⁵

XO: Xantina Oxidasa

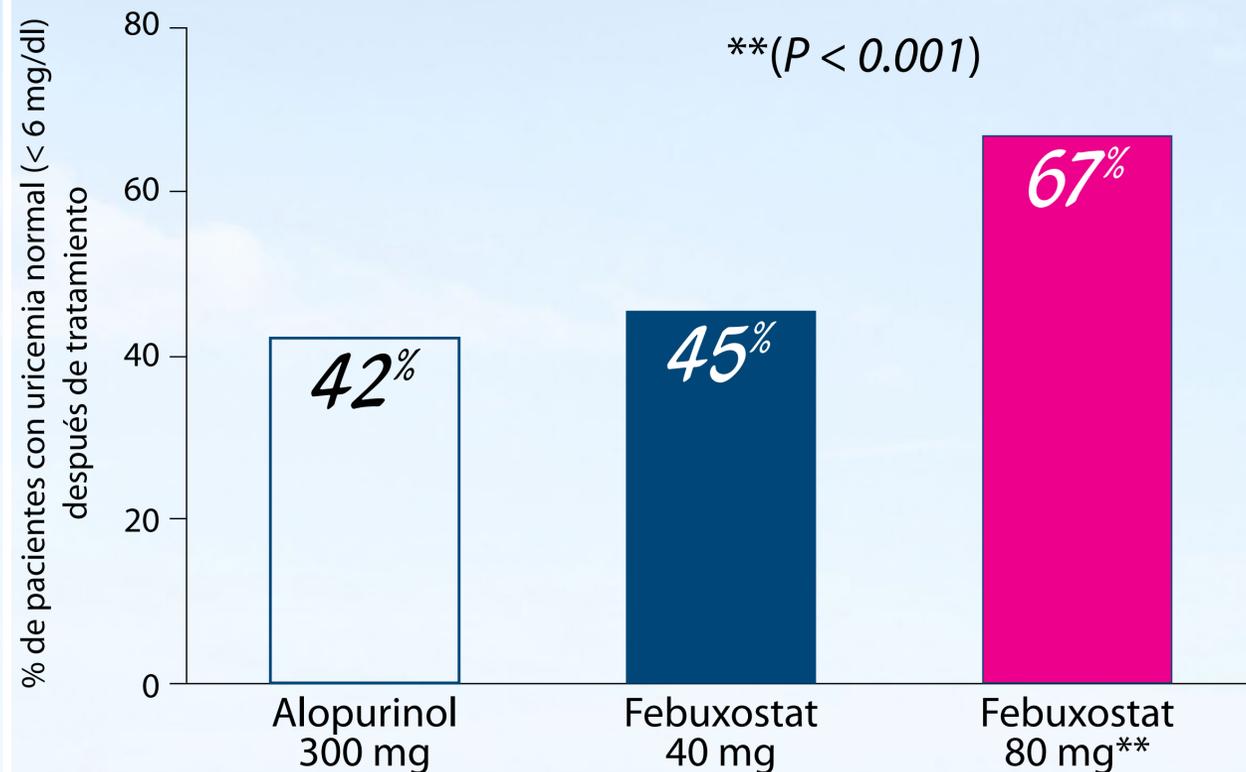
*Balance entre potencia y seguridad*³⁻⁶

Urexil[®]

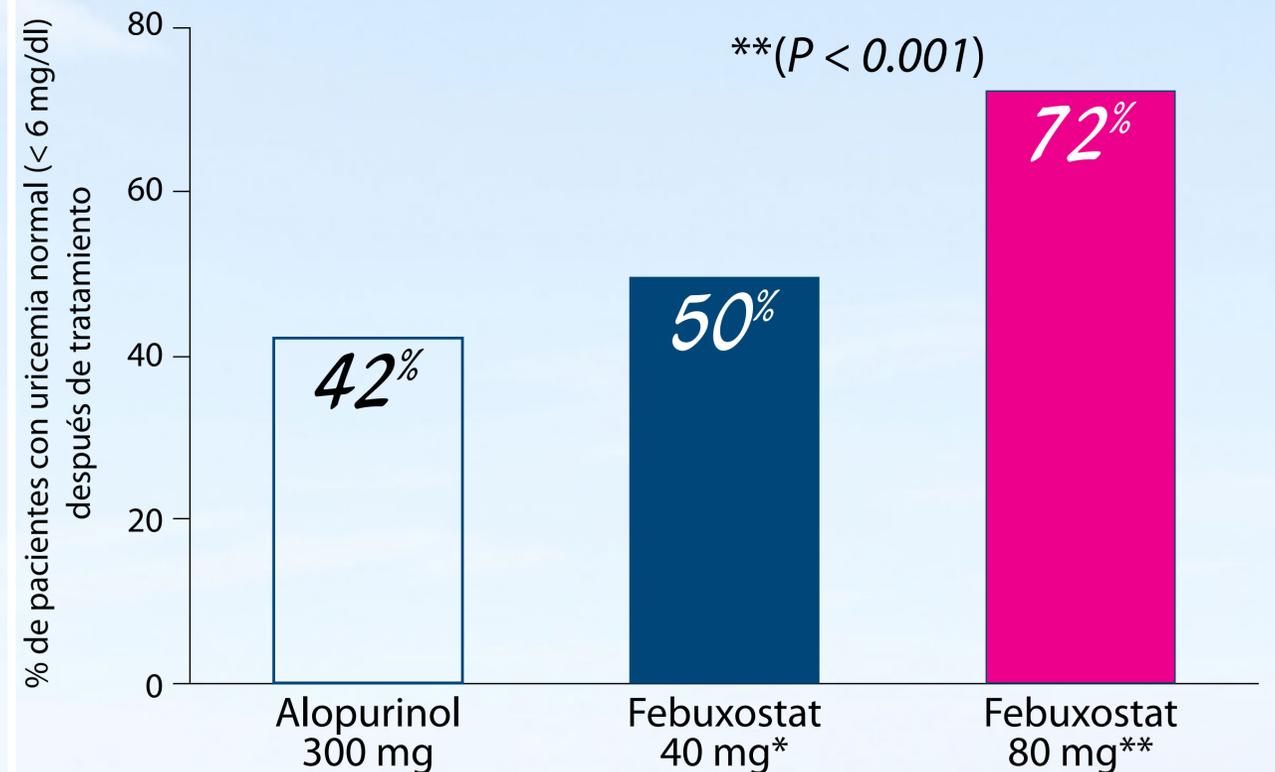
Febuxostat

Febuxostat es más eficaz y mejor tolerado que alopurinol^{4,5,6}

Estudio CONFIRMS⁶ pacientes sin falla renal



Estudio CONFIRMS⁶ pacientes con falla renal



26 semanas de tratamiento

Estudio CONFIRMS⁶ aleatorizado, controlado, de 26 semanas que evaluó la seguridad y eficacia de febuxostat 40 mg y 80 mg comparado con alopurinol 300 mg o 200 mg (falla renal moderada), en 2269 pacientes con gota e hiperuricemia. Al menos 65% de pacientes tenían insuficiencia renal de leve a moderada (con aclaramiento de creatinina de 30-89 mL/min). Durante el período de 26 semanas se realizó profilaxis de las crisis agudas de gota (colchicina o naproxeno). Resultado: Se presentaron diferencias significativas en la reducción de la uricemia < 6,0 mg/dL con febuxostat 80 mg (67%) frente a 40 mg (45%) y 300 de alopurinol (42%). Adicionalmente en pacientes con insuficiencia renal leve/moderada, febuxostat de 40 y 80 mg fueron más eficaces ($P < 0.05$) que alopurinol e igualmente seguros.

Conclusión: La reducción eficaz de ácido úrico con febuxostat 80 mg superó a la de febuxostat 40 mg y alopurinol (300/200 mg). En pacientes con insuficiencia renal leve/moderada, ambas dosis de febuxostat fueron más eficaces que alopurinol e igualmente seguras

Balance entre potencia y seguridad

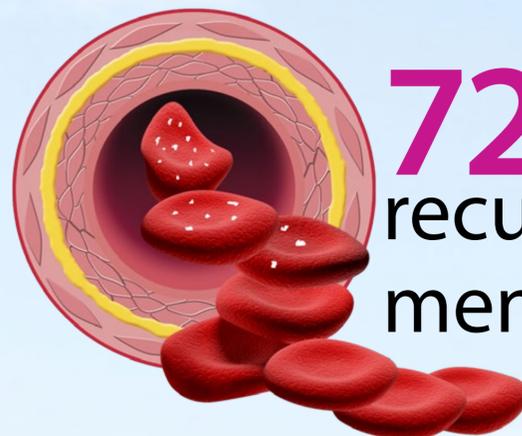
Urexil[®]

Febuxostat

Eficaz en hiperuricemia crónica
en presencia de depósitos de urato⁴⁻⁷



69% de los pacientes
logra la resolución
de tofos⁴



72% de los pacientes
recuperan niveles de uricemia
menores a 6 mg/dl⁶



Tratamiento alternativo para
la prevención de nefrolitiasis⁷

*Balance entre potencia y seguridad*³⁻⁶

Urexil[®]

Febuxostat

EMA
APPROVED

FDA
APPROVED

72% de pacientes recuperan niveles de uricemia por debajo de 6 mg/dl frente 22% de alopurinol⁶

X No requiere ajuste de dosis en^{2,5}:

- Falla renal leve a moderada
- Falla hepática leve a moderada
- Paciente jóvenes y adultos mayores

69% de los pacientes logra resolución de los tofos⁴



*Balance entre potencia y seguridad*³⁻⁶

Urexil®

Febuxostat

Balance entre potencia y seguridad³⁻⁶

UREXIL® Nombre comercial: **UREXIL®** DCI: Febuxostat **Composición:** cada tableta contiene 80 mg de febuxostat. **C. Forma farmacéutica:** tabletas **Concentración:** febuxostat 80 mg y 40 mg **Condición de venta:** bajo fórmula médica **Vía de administración:** oral **Titular y/o importador:** Laboratorios Bussié S.A. **GRUPO FARMACOTÉRAPEUTICO:** preparado antigotoso. Subgrupo químico: preparados que inhiben la producción de ácido úrico ATC: M04AA03. **Indicaciones:** El febuxostat es un medicamento indicado para el tratamiento de la hiperuricemia crónica en donde se hayan producido depósitos de urato; incluyendo antecedente y/o presencia de tofos, artritis gotosa. **Características farmacológicas Farmacodinamia:** Febuxostat actúa como inhibidor selectivo de la xantina oxidasa (XO), ha sido desarrollado para el tratamiento de la hiperuricemia y la gota. El febuxostat ha demostrado inhibir tanto las formas de XO oxidada y reducida (a diferencia de alopurinol y oxipurinol cada uno de los cuales se une sólo a una forma de la enzima), a diferencia del alopurinol y oxipurinol, el febuxostat no se parece estructuralmente a purinas o pirimidinas y por su alta afinidad no tiene efecto significativo en las actividades de otras enzimas involucradas en el metabolismo de las mismas, lo que podría disminuir los efectos adversos causados por alopurinol y sus metabolitos. **Farmacocinética:** Absorción: Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Después de la administración oral, aproximadamente el 84% de febuxostat se absorbe rápidamente en un tiempo máximo T_{max} de 1,0-1,5 h posterior a la toma oral en una o varias dosis de 80 y 120 mg, para alcanzar concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de aproximadamente 2,8 – 3,2 µg/ml y de 5,0 – 5,3 µg/ml respectivamente. La ingesta concomitante de alimentos reduce la absorción de febuxostat, pese a esto no se observo cambios clínicamente significativos respecto a la disminución sobre el porcentaje de la concentración de ácido úrico en suero. El febuxostat se une fuertemente a las proteínas plasmáticas humanas (determinado mediante ultrafiltración) en un 97,9 a 98,9%, principalmente a la albumina (98,1% a 99,1%). Los estudios mostraron que febuxostat se distribuye ampliamente en la mayoría de tejidos y órganos. Los metabolitos 67M-1, 67M-67M-2 y 67M-4 se unieron a las proteínas plasmáticas en menor grado que febuxostat 90%, 81,7% y 91,7%, respectivamente. El febuxostat tiene un volumen de distribución de aproximadamente 0,7 l/kg. La vida media de eliminación aparente de febuxostat fue de aproximadamente 4 a 6 horas. Su metabolismo se produce predominantemente en el hígado por glucuronidación para producir el metabolito acil-glucuronido y por medio de la oxidación de la fracción del isobutilo para producir metabolitos oxidativos 67M-1, 67M-2, y 67M-4 por el citocromo P450. Es de señalar, que 67M-3, no se encontró en el plasma de los seres humanos. La vía de eliminación de febuxostat es renal y hepática, con porcentajes similares, en una dosis de 80 mg (vía oral) de febuxostat, el 49% se recupero en la orina, de este solo el 3% como forma inalterada, en mayor porcentaje (30%) se recupero como acil- glucuronido de febuxostat, 13% como metabolitos oxidativos y sus conjugados y 3% se recupero como metabolitos desconocidos. El 45% del fármaco se recupero en las heces, el 12% de este en forma inalterada, el 1% como acilo- glucuronido del febuxostat, el 25% como oxido- metabolitos conocidos y sus conjugados y el 7% restante como metabolitos desconocidos. Pacientes con condiciones especiales: Insuficiencia renal: Por recomendación de la FDA, en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada se debe iniciar con dosis de 40 mg al día. Si no se logran disminuir las concentraciones de ácido úrico (<6mg/dl) posterior a dos semanas de tratamiento se puede aumentar la dosis a 80 mg al día, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal severa dado que no se conoce que se hay evaluado su seguridad completamente y no se cuenta con suficiente información. Insuficiencia hepática Se observo que la concentración máxima y el área bajo la curva aumentaron en 20% a 30% en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada respecto a pacientes sanos, la dosis recomendada de febuxostat en pacientes con insuficiencia hepática leve es de 80mg al día, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada dado que no se dispone de suficiente información. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática severa (clase C de Child Pugh). Embarazo El embarazo se considera por la FDA como categoría C, no se disponen de estudios adecuados en mujeres embarazadas, se debe justificar el uso de febuxostat en mujeres embarazadas solo si el beneficio supera considerablemente el riesgo potencial. En estudios preclínicos en ratas embarazadas, se observo mortalidad neonatal y reducción del peso corporal neonatal. No se demostró que febuxostat presentara efecto teratogénico en animales de experimentación. Lactancia No se recomienda utilizar febuxostat en mujeres en periodo de lactancia, estudios preclínicos evidenciaron que se excreta por leche materna en ratas lactantes. Ancianos No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La concentración máxima (C_{max}) y el área bajo la curva (ABC0-24) de febuxostat en pacientes mayores de 65 años fueron comparativamente similares a los observados en pacientes más jóvenes (18-40 años). Uso pediátrico Dado que no se ha establecido la eficacia y seguridad en menores de 18 años, no se recomienda su uso en esta población. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Uso concomitante con azatioprina, mercaptopurina o teofilina. Enfermedad cardíaca isquémica, accidente cerebro vascular, insuficiencia cardíaca, pacientes que han recibido trasplante e insuficiencia renal grave. **Advertencias:** No está recomendado el uso de febuxostat para el tratamiento de la hiperuricemia en condiciones en las cuales está muy aumentada la formación de uratos (por ejemplo: enfermedad maligna y sus tratamientos, síndrome de Lesch-Nyhan). Administrar con precaución en pacientes con alteraciones en la función tiroidea ya que se han observado valores elevados de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en personas que se administraban febuxostat por periodos prolongados. **Precauciones:** Tener precauciones durante la utilización de febuxostat en las siguientes condiciones patológicas: Enfermedades cardiovasculares En pacientes con enfermedad cardíaca isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva, en pacientes con factores de riesgo identificados como enfermedad aterosclerótica y/o infarto del miocardio no se recomienda el tratamiento con febuxostat, dado el incremento de eventos cardiovasculares como muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal e infarto cerebro vascular. Alergia/ Hipersensibilidad al medicamento Se recomienda tener precaución en pacientes con antecedente de hipersensibilidad al alopurinol u otros componentes del producto dado que se han notificado casos aislados de hipersensibilidad grave como: síndrome de Stevens- Johnson, necrolisis epidérmica tóxica y reacciones anafilácticas severas, así como alteraciones hematológicas, síntomas sistémicos de hipersensibilidad asociados a fiebre, alteraciones hematológicas, alteraciones renal y/o hepática. Depósito de xantina No se recomienda utilizar febuxostat en pacientes en los que se presentan producción de uratos elevada, como en casos de tumor maligno y su tratamiento, síndrome de Lesh-Nyhan dado que la concentración de xantina se incrementa en la orina y podría en casos aislados causar depósitos en las vías urinarias. Mercaptopurina/azatioprina No se debe administrar febuxostat en pacientes en tratamiento con mercaptopurina y/o azatioprina, dado que puede producir alteraciones hematológicas, se recomienda reducir las dosis de estos medicamentos en casos donde no se puede evitar su concomitancia. Receptores de trasplantes de órganos No se recomienda su uso dado que no hay información en pacientes que requieran utilizar febuxostat y ser receptores de pacientes de trasplantes órganos Teofilina No hay reporte de interacciones farmacocinéticas entre teofilina (dosis de 400 mg) y febuxostat (dosis 80mg). Se desconoce estudios a dosis de 120 mg. Trastornos hepáticos. Tener precaución dado que se ha evidenciado alteración en la función hepática por lo que se recomienda realizar pruebas (función hepática) periódicamente antes y durante el tratamiento con febuxostat. Trastornos tiroideos Debe administrarse con precaución febuxostat, en pacientes con alteración de la función tiroidea, puesto que se ha observado en pacientes que reciben tratamiento prolongado con febuxostat, aumento en los niveles de la hormona estimulante del tiroides (TSH). Lactosa Se debe tener precaución en pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp, malabsorción de glucosa o galactasa, dado que los comprimidos contienen lactosa. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas Se debe tener precaución en pacientes que operen maquinaria pesada entre otras actividades que requieran vigilia y lucidez, igualmente tener precaución al momento de conducir dado que se han reportado eventos como somnolencia visión borrosa y sensación de mareo. Crisis agudas de gota No se recomienda iniciar febuxostat en crisis de gota, hasta que la crisis haya resuelto, se recomienda realizar una profilaxis por 6 meses con AINE o colchicina. Una vez iniciado febuxostat puede presentarse crisis gotosas dado que se produce una disminución de ácido úrico en el suero, desplazando el urato a los depósitos tisulares. Una vez iniciado febuxostat y se presente la crisis gotosa no debe suspenderse, debe tratarse del modo más conveniente para el paciente. Interacciones Medicamentosas Mercaptopurina/azatioprina: El febuxostat actúa inhibiendo la xantina oxidada, lo que puede causar aumento en las concentraciones plasmáticas de la mercaptopurina y azatioprina, dando origen a una posible toxicidad, por lo que está contraindicada la concomitancia entre febuxostat y estos medicamentos. Teofilina: Febuxostat en dosis de 80 mg y teofilina en dosis de 400 mg una vez al día no presenta alteración en la seguridad y farmacocinética de la teofilina, sin embargo se desconocen datos en dosis más elevadas. Naproxeno y otros inhibidores de la glucuronidación: No se evidencio aumento clínicamente significativo de reacciones adversas, entre febuxostat y naproxeno (u otros AINE), por lo que pueden usarse concomitantemente sin necesidad de ajuste de dosis. Inductores de la glucuronidación: Se debe tener precaución en pacientes que se encuentren en tratamiento con inductores potentes de las enzimas UGT dado que pueden reducir la eficacia del febuxostat, a la vez si se suspende el tratamiento con el inductor se debe tener en cuenta que podría incrementar los niveles plasmáticos de febuxostat, por lo tanto se recomienda realizar pruebas de ácido úrico en suero una a dos semanas después de iniciar el tratamiento. Colchicina, indometacina, hidroclorotiazida, warfarina: No se requiere ajuste de dosis con ninguno de estos medicamentos. No se presento alteración en el INR y factor VII cuando se realizo administración conjunta de febuxostat y warfarina.

Antídotos: Febuxostat se puede administrar concomitantemente con antiácidos (hidróxidos de aluminio y magnesio) a pesar que se retarda la absorción del febuxostat (aproximadamente 1 hora), se reduce su concentración máxima hasta en un 32%, sin modificar el área bajo la curva. Condición de almacenamiento y vida útil Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños. Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Tiempo de vida útil: 2 años Posología y modo de uso El febuxostat se administra por vía oral; con o sin alimentos; la dosis recomendada de Febuxostat es de 80 mg una vez al día, independiente de las comidas. Si el ácido úrico en suero es >6 mg/dl (357µmol/l) después de 2-4 semanas, puede considerarse la administración de 120 mg una vez al día. Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada iniciar con dosis de 40 mg al día, si no se logran disminuir las concentraciones de ácido úrico (<6mg/dl) posterior a dos semanas de tratamiento se puede aumentar la dosis a 80 mg al día. Dosis máxima 120 mg (evaluadas en humanos hasta 240 mg al día). **Reacciones Adversas:** Los efectos adversos más frecuentes reportados con febuxostat son gastrointestinales tales como pruebas hepáticas alteradas, diarrea, además cefalea nauseas aumento de síntomas de gota y edema. Los efectos descritos en la información de acuerdo a la presentación en los diferentes sistemas para febuxostat son: **Alteraciones oculares:** Raras: visión borrosa **Alteraciones oticas:** Raras: tinnitus. **Alteraciones respiratorias y torácicas:** Poco frecuentes: disnea, bronquitis, infecciones del tracto respiratorio superior, tos. **Alteraciones cardíacas:** Poco frecuentes: fibrilación auricular, palpitaciones, ECG anormal **Alteraciones gastrointestinales:** Frecuentes: diarrea, náuseas. Poco frecuentes: dolor abdominal, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, vómitos, sequedad de boca, dispepsia, estreñimiento, deposiciones frecuentes, flatulencia, malestar gastrointestinal. **Raras:** pancreatitis, úlceras bucales. Alteraciones hepato biliares: Frecuentes: anomalías en las pruebas de la función hepática. Poco frecuentes: colestiasis. Raras: hepatitis, ictericia, daño hepático. **Alteraciones renales y urinarios:** Poco frecuentes: insuficiencia renal, nefrolitiasis, hematuria, polaquiuria, proteinuria, raras: nefritis túbulo-intersticial, urgencia miccional. **Alteraciones del aparato reproductor:** Poco frecuentes: disfunción eréctil Alteraciones de la sangre y del sistema linfático: raras: pancitopenia, trombocitopenia. Alteraciones del sistema inmunológico: raras: reacciones anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad al medicamento. **Alteraciones endocrinas:** poco frecuentes: aumento de la TSH en sangre. **Alteraciones del metabolismo y de la nutrición:** Frecuentes: crisis agudas de gota. **Poco frecuentes:** diabetes mellitus, hiperlipidemia, disminución del apetito, aumento de peso. **Raras:** disminución de peso, aumento del apetito, anorexia **Alteraciones psiquiátricas:** **Poco frecuentes:** disminución de la libido, insomnio. Raras: Nerviosismo. Alteraciones del sistema nervioso: Frecuentes: cefalea. Poco frecuentes: mareos, parestesia, hemiparesia, somnolencia, alteración del gusto, hipoestesia, hiposmia. **Alteraciones vasculares:** Poco frecuentes: hipertensión, rubor, sofocos **Alteraciones en la piel y del tejido subcutáneo:** Frecuentes: erupción (dependiendo de la lesión). **Poco frecuentes:** dermatitis, urticaria, prurito, decoloración de la piel, lesiones en la piel, petequias, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, raras: necrolisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos, erupción generalizada, eritema, erupción exfoliativa, erupción folicular, erupción vesicular, erupción pustular, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción morbiliforme, alopecia, hiperhidrosis. **Alteraciones musculoesqueléticas:** poco frecuentes: Artralgia, artritis, mialgia, dolor musculoesquelético, debilidad muscular, espasmos musculares, tirantez muscular, bursitis, raras: rabdomiolisis, rigidez en las articulaciones, rigidez. **Alteraciones en el lugar de administración:** Frecuentes: edema. **Poco frecuentes:** fatiga, dolor en el pecho, malestar en el pecho. **Alteraciones Poco frecuentes:** aumento de la amilasa en sangre, alteraciones del recuento de células sanguíneas (reducción del recuento de plaquetas, disminución de la serie blanca, del recuento de linfocitos de la hemoglobina y del hematocrito), aumento de la creatinina en sangre, aumento de la uremia, aumento de los triglicéridos en sangre, aumento del colesterol en sangre, aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre, hiperpotasemia. **Raras:** aumento de la glucosa en sangre, tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado, disminución del recuento de eritrocitos, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre. Sobredosificación Se desconocen casos de sobredosificación, si se llegara a presentar se recomienda supervisión médica y manejo con medidas sintomáticas. **Toxicidad Toxicidad aguda:** La dosis letal de febuxostat oscilo entre 300 y 600 mg/kg en ratas. **Toxicidad crónica:** se evaluo en las siguientes especies: en rango de dosis:—Los principales órganos fueron: Tracto urinario (riñón, vejiga): se evidencio en ratones, ratas y perros alteración renal, cálculos en la vejiga e hiperplasia epitelial. Glándula Tiroidea: en ratas se observo hiperplasia tiroidea, disminución de T3 y T4 e hiperplasia del epitelio folicular con dosis elevadas. Hígado: En ratas se observó un aumento de ALP y γ-GTP (GGT). Sistema hematopoyetico: se evaluo en ratas, disminución del recuento de eritrocitos, disminución de hemoglobina y hematocrito, aumento del recuento de leucocitos y neutrófilos, disminución de porcentaje de linfocitos. Carcinogénesis: se observaron en estudios con ratas aumento significativo de tumores de vejiga solo y únicamente en asociación con caculos de xantina en dosis elevadas (exposición aprox. 11 veces superior a la máxima humana), no se evidencio ningún otro tipo de tumor en ratas ni ratones. Fertilidad y teratogenicidad: No se evidencio alteración en la fertilidad ni efectos teratogénos o lesiones en el feto con dosis elevadas de febuxostat (48mg/kg/día). A exposición de 4.3 veces superior a las dosis habituales en humanos se observo toxicidad materna y reducción en el desarrollo de la progenie en ratas. Genotoxicidad: no se rebelo ningún efecto genotoxico en pruebas estándar de genotoxicidad. Embarazo Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. El febuxostat se ha asignado como categoría C del embarazo por la FDA, dado que no se disponen de estudios clínicos en seres humanos, no se recomienda el uso de febuxostat durante el embarazo. Lactancia Estudios con animales han demostrado que febuxostat se excreta por leche materna. Dado que no se conocen los efectos en seres humanos, no se recomienda su uso durante el periodo de lactancia. Fertilidad Se desconoce los efectos del febuxostat en la fertilidad humana, estudios en animales no evidenciaron efectos adversos dosis dependientes.

UREXIL® tableta 80 mg de febuxostat, caja por 30 tabletas. Registro: INVIMA 2015M-0016581

Versión 1: Noviembre 2014

Referencias:

- Smith. E, Hoy D. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. Ann Rheum Dis. 2014 Aug;73(8):1470-6.
- Adenuric, INN-febuxostat – Europa. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000777/WC500021812.pdf. Acce-so Noviembre 2015
- Busti., The Differences in the Mechanisms of Action Between Alopurinol and Febuxostat. Ebmconsul. <http://www.ebmconsult.com/articles/allopurinol-febuxostat-zylo-prim-uriloric-uric-acid-gout-mechanism>. Acceso Diciembre 2015
- Schumacher. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study Rheumatology 2009;48:188–194
- Becker MA. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. Arthritis Res Ther. 2010;12(2):R63.7
- Becker, Febuxostat Compared with Allopurinol in Patients with Hyperuricemia and Gout. N Engl J Med 353:23 dec 8, 2005.
- Goldfarb DS, MacDonald PA, Guanawardhana L, Chefo S, McLean L. Randomized controlled trial of febuxostat versus allopurinol or placebo in individuals with higher urinary uric acid excretion and calcium stones. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. noviembre de 2013;8(11):1960-7.
- Uptodate. Febuxostat: Drug information. www.uptodate.com Acceso diciembre 2015.8.Hainer. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Gout. Am Fam Physician. 2014 Dec 15;90(12):831-836
- Wortmann RL1, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. Clin Ther. 2010 Dec;32(14):2386-97
10. Khanna D, et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Gout Management. Part 1 : Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. Arthritis Care & Research 2012; 64 (10): 1431-1466

LABORATORIOS BUSSIÉ, S. A.

E-mail: laboratorios@bussie.com.co

Teléfonos: 3351135 - 3648060

Apartados Aéreos: 80417 - 80418

Bogotá D. C., Colombia

®Marca Registrada



Bussié