



Facultad de Medicina  
**Universidad** Zaragoza

*TFG: "Actualización en el diagnóstico  
y tratamiento de la gota"*



**Universidad**  
Zaragoza

---

# TRABAJO FIN DE GRADO

---

## **Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la gota**

Update in the diagnosis and treatment of gout

**Autora**

**Emilia del Carmen López Avilés**

**Directora**

**Ángela Pecondón Español**



## ÍNDICE

RESUMEN .....	3
ABSTRACT .....	3
1. INTRODUCCIÓN/ANTECEDENTES .....	4
2. NUEVOS CONOCIMIENTOS GENETICOS EN LA HIPERURICEMIA Y GOTA .....	6
2.1. INFLUENCIA DE LA GENÉTICA EN LA FISIOLOGÍA Y EL MANEJO RENAL/DIGESTIVO DE LA HIPERURICEMIA .....	6
2.2. TRASLACIÓN DE LOS DESCUBRIMIENTOS GENÉTICOS A LA PRÁCTICA CLINICA <sup>13,14</sup> .....	8
3. AVANCES EN LA IMAGEN DE LA GOTA .....	8
3.1. ECOGRAFÍA .....	9
3.2. TC DE DOBLE ENERGÍA (TCDE) .....	9
4. NUEVOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO EN VIGOR: UTILIDAD Y NOVEDADES .....	10
5. NUEVOS FÁRMACOS EN LA GOTA .....	12
5.1. PARA LAS CRISIS AGUDAS DE GOTA .....	12
5.1.1. Canakinumab .....	12
5.1.2. Anakinra .....	13
5.1.3. Riloncept .....	14
5.2. NUEVOS FÁRMACOS HIPOURICEMIANTES .....	14
5.2.1. Lesinurad .....	14
5.2.2. Arhalofenato .....	15
5.2.3. Pegloticasa .....	15
5.2.4. Rasburicasa .....	16
6. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS RECOMENDADAS EN LA ACTUALIDAD .....	16
7. FEBUXOSTAT PAPEL EN EL TRATAMIENTO ACTUAL DE LA GOTA .....	18
8. BIBLIOGRAFÍA.....	20



## RESUMEN

La gota es la causa más frecuente de artritis en adultos en países desarrollados. Se asocia con una disminución de la capacidad funcional, así como de la calidad de vida relacionada con la salud y con el aumento de costes laborales y de salud. Su prevalencia e incidencia a nivel mundial va en aumento, lo que podría ser un reflejo de cambios en estilos de vida y comorbilidades de la población. Las manifestaciones clínicas de la gota son resultado de los depósitos de cristales de urato monosódico en distintos tejidos e incluyen: tofos, artritis crónica, urolitiasis, enfermedad renal, artritis aguda intermitente, bursitis o celulitis. Se trata de un proceso crónico que puede manifestarse de forma intermitente, por lo que suele estar infradiagnosticada e infratratada en una elevadísima proporción de pacientes. Conocida desde antiguo, el interés por ella ha tenido un cierto resurgimiento en las 2 últimas décadas a raíz de avances en el conocimiento de la patofisiología, genética y diagnóstico, así como con la aparición de nuevos fármacos. En este trabajo vamos a exponer avances en los campos de la genética (y su efecto en la homeostasis del ácido úrico), diagnóstico y tratamiento de la gota.

**Palabras clave:** gota, avances, genética, clasificación, diagnóstico por imagen, gota/farmacoterapia, tratamiento, inhibidores de enzimas, agentes uricosúricos, febuxostat

## ABSTRACT

Gout is the most frequent cause of arthritis in adults in developed countries. It is associated with a decrease in functional capacity, as well as the quality of life related to health and the increase in labor and health costs. Its prevalence and incidence worldwide is increasing, which could be a reflection of changes in lifestyles and comorbidities of the population. The clinical manifestations of gout are the result of deposits of monosodium urate crystals in different tissues and include: tophi, chronic arthritis, urolithiasis, kidney disease, acute intermittent arthritis, bursitis or cellulitis. It is a chronic process that can manifest intermittently, so it is often underdiagnosed and undertreated in a very high proportion of patients. Known since ancient times, interest in it has had a certain resurgence in the last 2 decades as a result of advances in the knowledge of pathophysiology, genetics and diagnosis, as well as the appearance of new drugs. In this paper we will present advances in the fields of genetics (and its effect on the homeostasis of uric acid), diagnosis and treatment of gout.

**Keywords:** gout, advances, genetics, classification, diagnostics imaging, gout/drug therapy, treatment, enzyme inhibitors, uricosurics agents, Febuxostat



## 1. INTRODUCCIÓN/ANTECEDENTES

La gota es una enfermedad que se da como respuesta a la presencia de cristales de urato monosódico (UMS) en distintos tejidos (articulaciones, hueso, tejidos blandos, produciendo artritis aguda, artritis crónicas y tofos. Es la causa más frecuente de artritis en adultos de países desarrollados. Su prevalencia a nivel mundial parece que va en aumento, lo que podría ser un reflejo de cambios en los hábitos dietéticos, el estilo de vida de la población y comorbilidades relacionadas con una mayor longevidad.<sup>1</sup> En España, la prevalencia de la gota es de 2,4%. según el último estudio epidemiológico realizado por la Sociedad española de Reumatología (EPISER 2016)<sup>2</sup>. Afecta predominantemente a los hombres, diferencia explicada en parte por el efecto uricosurico de los estrógenos, diferencia que se acorta a partir de los 60 años.

El desarrollo de la enfermedad gotosa en la mayoría de los pacientes esta asociada con niveles plasmáticos mantenidos de ácido úrico *por encima del umbral de saturación (6,8 mg/dL)*, que puede provocar a la larga depósitos tisulares de urato monosódico. La hiperuricemia es condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo de gota y debe de ser distinguida de la gota síndrome clínico<sup>3</sup>. Son factores muy importantes a la hora del desarrollar una gota las diferencias a nivel individual en la formación de cristales UMS y/o en la respuesta inflamatoria<sup>4</sup>

Las manifestaciones clínicas de la gota requieren de la formación de cristales y van a derivarse de la presencia de depósitos de UMS e incluyen: tofos, artritis (aguda o crónica), bursitis, urolitiasis y enfermedad renal. Como cualquier enfermedad de depósito, es un proceso crónico por definición, aunque sus manifestaciones clínicas pueden no estar presentes o aparecer de forma intermitente durante las fases iniciales. Esto hace de la gota una patología que en un porcentaje elevado de pacientes siga estando infradiagnosticada e infratratada a pesar de los avances en las estrategias terapéuticas<sup>5</sup>. La gota no tratada o infratratada está asociada a deterioro de la calidad de vida, discapacidad crónica, incremento de recursos de la salud y disminución de la productividad<sup>6, 7</sup>.

Por otra parte, la gota se relaciona con comorbilidades como obesidad, dislipemia, diabetes, HTA, enfermedad cardiovascular entre otras, lo que podría representar en algunas sociedades occidentales un desafío importante de salud pública<sup>8, 9</sup>.

La epidemiología de la gota está estrechamente relacionada con la de la hiperuricemia crónica, su principal factor de riesgo<sup>10</sup>. Se ha considerado que aproximadamente un 10%



de pacientes hiperuricémicos desarrollaran gota. Los niveles de urato en sangre están determinados por el balance entre producción (hígado e intestino delgado) y excreción (intestino y sobre todo riñón)<sup>11</sup>. Y este balance, a nivel individual, puede ser modificado tanto por factores genéticos como ambientales. De los dos mecanismos patogénicos el más frecuente con diferencia es la disminución de la excreción renal, bien sea primaria (90%) o secundaria (10%).

Así entre los pacientes con hiperuricemia primaria o idiopática (sin causas adquiridas ni enfermedad renal crónica) >90% tendrán hiperuricemia como consecuencia de disminución de la eliminación por aclaramiento fraccional de ácido úrico a nivel renal. Igualmente, los pacientes con enfermedad renal crónica o aguda o bajo tratamiento con algunos fármacos (diuréticos, etambutol, ciclosporina...), pueden desarrollar hiperuricemia (en este caso secundaria) también por hipoexcreción de ácido úrico.

Por otro lado, están las causas de hiperuricemia por aumento de síntesis de úrico. Algunas de ellas raras, como son los trastornos de un solo gen asociados con la sobreproducción y síntesis acelerada de purinas (enfermedades de almacenamiento de glucógeno y Síndrome de Lesch-Nyhan entre otros) que suponen <10% de las gotas primarias. Y otras secundarias por aumento del catabolismo de las purinas relativamente frecuentes en la práctica clínica, causadas por hiperproducción bien sea por ingesta dietas con ingesta elevada de carne roja o marisco, cerveza, bebidas alcohólicas y refrescos endulzados con fructosa o azúcar o por algunas enfermedades (tales como trastornos linfoma y mieloproliferativos y psoriasis exfoliativa severa) y medicamentos (como los citotóxicos, vitamina B12 y etanol), estos últimos asociados con el aumento del *turnover* celular y destrucción celular.

Pues bien, como como veremos más adelante, estudios de fisiología molecular renal y genéticos relativamente recientes están explicando y nos ayudan a conocer la importancia de los entresijos de la genética en el transporte de ácido úrico sobre todo en los túbulos renales y en menor medida a nivel intestinal tanto en pacientes con gota primaria por hipoexcreción como en los que tienen una gota secundaria por dietas y estilo de vida erróneos en los que también la genética parece tener un papel añadido.

Otros aspectos que han supuesto novedades o avances en el tema de la gota en la última década y que vamos a comentar a continuación son los relativos a diagnóstico y clasificación, nuevos fármacos y nuevas estrategias terapéuticas. En el capítulo del diagnóstico, el estándar oro ha sido siempre la identificación con microscopía óptica (luz polarizada y compensador de primer orden) de cristales de urato monosódico en el



líquido sinovial o en un tofo, aunque en la última década (como vamos a ver más adelante) técnicas de imagen como el TAC de doble energía y la ecografía van a ser herramientas importantes para el diagnóstico, el seguimiento y localización de los depósitos de urato. Así mismo y dado que la identificación de cristales por microscopía rara vez se realiza en atención primaria, medio donde son vistos la mayoría de los pacientes, la aplicación de los últimos criterios de clasificación propuestos nos va a permitir realizar el diagnóstico de gota con y sin análisis de LS o estudios radiológicos.

En cuanto al tratamiento, el manejo terapéutico ha estado muy limitado y sin cambios durante muchas décadas al uso de algunos hipouricemiantes: alopurinol y/o uricosúricos (entre los últimos en nuestro medio limitados a la benzobromarona y con restricciones importantes) y para las crisis agudas Colchicina (generalmente empleada a dosis elevadas), AINE y CE. Ha sido en este siglo, a raíz de nuevos conocimientos en la patofisiología de la enfermedad, que se han desarrollado nuevos fármacos ampliando el arsenal terapéutico y nuevas estrategias terapéuticas recogidas en las guías y recomendaciones más recientes, donde también se han introducido modificaciones en el uso de antiguos fármacos.

## **2. NUEVOS CONOCIMIENTOS GENÉTICOS EN LA HIPERURICEMIA Y GOTA**

### **2.1. INFLUENCIA DE LA GENÉTICA EN LA FISIOLÓGÍA Y EL MANEJO RENAL/DIGESTIVO DE LA HIPERURICEMIA**

Estudios recientes de fisiología molecular renal y genética han ampliado nuestra visión de los mecanismos por los que se transporta el ácido úrico a través del túbulo renal<sup>12</sup>. El modelo de los 4 compartimentos para explicar el manejo renal del ácido úrico está compuesto por filtración glomerular, reabsorción presecretora, secreción; y reabsorción post-secretora con los últimos tres pasos en el túbulo proximal.

En individuos con riñones sanos casi el 100% del urato es filtrado por los glomérulos, sin embargo, el aclaramiento renal de ácido úrico en adultos normales suele ser menos del 10 por ciento de la carga filtrada, lo que indica que, en circunstancias normales, hay una reabsorción tubular neta de aproximadamente el 90 por ciento del urato filtrado. La comprensión de la dinámica del manejo de urato entre la filtración glomerular y la excreción urinaria se reconoce ahora como un proceso de reabsorción y secreción tubular múltiple mediado por transportadores de urato. En condiciones normales, la fracción de excreción de urato tiende a aumentar en respuesta a los aumentos



de uricemia. Sin embargo, en pacientes infraexcretores este mecanismo es menos sensible a los cambios de la uricemia contribuyendo a la patogenia de la hiperuricemia<sup>12</sup>

El manejo del urato en el riñón se produce principalmente en el endotelio del túbulo contorneado proximal, donde los transportadores funcionan ya sea para reabsorber (por ejemplo, URAT1, OAT4, OAT10 y GLUT9) o para secretar (por ejemplo, NPT1 y 4, MRP y OAT1, 2 y 3 el ácido úrico<sup>12</sup>

En la última década, los avances en las tecnologías de genotipado han permitido realizar estudios de asociación de genoma completo en la gota común y han descubierto 28 loci asociados a la uricemia que codifican transportadores de uratos en riñón e intestino, muchos de los cuales han sido asociados también con gota<sup>13,14</sup>. En el caso de URAT1, identificado como uno de los dos transportadores más importantes en la reabsorción de urato, dicha importancia ha sido confirmada al observarse que en individuos que tienen una deficiencia funcional inactivadora URAT1 tienen una fracción de excreción de urato de 40-100% y por lo tanto unos niveles extremadamente bajos de urato sérico. Adicionalmente, URAT1 es la diana de algunos fármacos hipouricemiantes (benzobromarona, probenecid, losartan y lesinurad) que disminuyen la reabsorción de urato inhibiendo URAT1<sup>13</sup>

Por otro lado, también se ha descubierto que la asociación más fuerte con el desarrollo de hiperuricemia/gota ocurre, de una parte, con algunas variantes genéticas que codifican la reabsorción renal de urato (GLUT9/SCL2A9 y URAT1/SLC22A12)<sup>13</sup> provocando aumento de la función reabsorbedora y por lo tanto retención del ácido úrico. Es el caso de algunas sustancias que incrementan la actividad de URAT1 aumentando los niveles de uratos al disminuir la fracción de excreción. Estas incluyen tanto compuestos endógenos (lactato), como fármacos (pirazinamida y aspirina).

Así mismo, también se ha confirmado que algunas variantes inactivantes de ABCG2 (que juega un papel central en el transporte intestinal de urato y también influye en la secreción a nivel renal) aumentan la hiperuricemia y provocan gota al reducir la excreción renal e intestinal de uratos<sup>13</sup>. Igualmente, se ha demostrado una asociación entre algunas variantes alélicas y fenotipos de gota: es el caso de ABCG2 Q141K cuya presencia predice un comienzo más temprano de la gota, mayor severidad (desarrollo de tofos) y peor respuesta al alopurinol.<sup>13</sup>



De otra parte, los resultados de un reciente metaanálisis con datos de 4 estudios transversales desafían la percepción generalizada de que la hiperuricemia en muchos pacientes es causada principalmente por la dieta, mostrando que en la población general las variantes genéticas tienen una contribución mucho mayor para la hiperuricemia que la exposición a la dieta. En este estudio detectan que el riesgo genético explicaría el 7,9% de la variabilidad de los niveles de urato frente a una variación de menos 2% relacionada con la dieta<sup>15</sup>.

## 2.2. TRASLACIÓN DE LOS DESCUBRIMIENTOS GENÉTICOS A LA PRÁCTICA CLÍNICA<sup>13,14</sup>

En la práctica actual hay pocas situaciones en las que las pruebas genéticas puedan ayudar al diagnóstico y en las decisiones terapéuticas. Estas son a) los síndromes monogénicos como las glucogenosis, el déficit de fosfo-fructo-aldolasa, el síndrome de Lesch-Nyhan o el síndrome de Seegmiller-Kelley, ... que son muy raros y por lo tanto no se precisa realizar su detección genética en la consulta diaria y b) del HLA B\*5801 que ha sido identificado como un importante factor de riesgo para el desarrollo del síndrome de hipersensibilidad al alopurinol, especialmente frecuente en poblaciones asiáticas pero raro en poblaciones caucásicas, por lo que su determinación antes de comenzar el Alopurinol solo es coste efectiva y recomendada en dichas poblaciones.

En cuanto papel en la práctica clínica de las recientemente descubiertas variantes alélicas asociadas con hiperuricemia/ gota o fenotipos de enfermedad, los expertos están de acuerdo que son necesarios estudios prospectivos para clarificar si estas pruebas genéticas en la gota primaria tienen utilidad clínica/terapéutica.

## 3. AVANCES EN LA IMAGEN DE LA GOTTA

Desde hace 50 años el patrón oro para el diagnóstico de gota ha sido la identificación de cristales de urato monosódico con microscopio de luz polarizada compensada en muestras de líquido sinovial o de tofos. No obstante, en estos últimos 10 años nuevos avances en técnicas de imagen no invasivas como la ecografía y el TC de doble energía (DETC) están contribuyendo a la mejora en el diagnóstico e incluso en la valoración de la respuesta terapéutica<sup>16, 17</sup>.





### 3.1. ECOGRAFÍA

La ecografía<sup>17</sup> ha demostrado un gran potencial diagnóstico en las artropatías microcristalinas y en particular en la gota. Entre sus ventajas están: la inocuidad de la prueba, su bajo coste (comparándolo con TC), la rapidez del diagnóstico, la posibilidad de realizar un mapeo en múltiples áreas y su posible incorporación a la monitorización de la eficacia de los hipouricemiantes. Entre sus inconvenientes tenemos la necesidad de un ecografista y de un equipo ecográfico.

Aunque son numerosos las alteraciones ecográficas que pueden encontrarse en la gota, el "doble contorno" es un signo altamente específico de gota; por lo que fue incluido en los criterios de clasificación de ACR/EULAR del 2015. En pacientes con sospecha de gota siempre debería realizarse un examen ecográfico de la 1ª MTF, por ser una articulación con elevada probabilidad de tener agregados de cristales de urato, ya que los depósitos de cristales pueden ser detectados en articulaciones asintomáticas.

Algunos estudios multicéntricos, al comparar la ecografía con el patrón oro (identificación de cristales de urato por microscopía óptica polarizada), han detectado que esta técnica tiene una sensibilidad del 60% y una especificidad del 93%, aunque en pacientes con gota de menos de 2 años de evolución la sensibilidad es menor (50%) que en los que tienen una enfermedad de más de 2 años (63%). Pero, incluso en pacientes con gota de reciente comienzo, los valores de VPP (79%) y VPN (77%) son buenos.

Otra de las aplicaciones posibles, en el campo de la gota, de la ecografía es su capacidad para monitorizar los cambios inducidos por los fármacos hipouricemiantes, básicamente desaparición del "doble contorno" o las modificaciones en el tamaño de los tofos.

### 3.2. TC DE DOBLE ENERGÍA (TCDE)

El TC de doble energía<sup>16</sup> con software apropiado puede diferenciar los depósitos de urato de otros materiales. La cuantificación volumétrica automatizada por software de los depósitos de uratos tiene como consecuencia una gran precisión. Comparado con el patrón oro (identificación de cristales de urato por microscopía óptica polarizada), tiene una sensibilidad de 78% a 100%, y especificidad de 76% a 93%. Su sensibilidad desciende en pacientes con



enfermedad de menos de dos años de evolución, relacionándose esto con su alta sensibilidad a la presencia de tofos.<sup>20</sup> Además es capaz de detectar material tofáceo en localizaciones raras como son los discos o las vertebrales o las articulaciones interapofisarias entre otras. Limitaciones importantes de esta técnica son la frecuente no disponibilidad del aparataje, el coste, así como la elevada radiación (sobre todo si se repite).

#### **4. NUEVOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO EN VIGOR: UTILIDAD Y NOVEDADES**

Los últimos y más nuevos criterios de clasificación para la gota (tabla 1) han sido llevados a cabo conjuntamente por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR)<sup>18</sup> y se publicaron en el 2015. Estos criterios con respecto a la última versión (EULAR 2006)<sup>19</sup> han cubierto una serie de necesidades importantes en la clínica diaria como es la de poder clasificar/diagnosticar al paciente de gota, aunque no se realice estudio del líquido sinovial o no se disponga de microscopio (es el caso del entorno de atención primaria). Así mismo incorporan nuevas técnicas diagnósticas como son la ecografía y el TC de doble energía. Por último, han trasladado a la práctica clínica nuevos fármacos de aparición posterior y nos hacen recomendaciones más precisas con respecto a estrategias y manejo de viejos fármacos como son los AINE y la Colchicina.

Su sensibilidad utilizando las nuevas medidas de diagnóstico por imagen es de 0,92 y su especificidad de 0,89. En base solamente a criterios clínicos su sensibilidad es de 0,85 y especificidad de 0,78. En consecuencia, cabe destacar que los nuevos criterios son competitivos y pueden ofrecer mejores resultados que los anteriormente publicados tanto en su forma completa como en su forma sólo clínica.

Se debe aclarar que estos criterios no definen la gravedad de la gota sino la presencia de esta en el paciente o no, ya que para poder aplicarlos el individuo debe cumplir con los criterios de entrada.



**TABLA 1- Criterios diagnósticos ACR/EULAR 2015<sup>18</sup>**

CRITERIO	CATEGORÍA	PUNTUACIÓN
<b>CLÍNICO</b>		
Patrón del compromiso de las articulaciones o bursas sinoviales durante el ataque (en cualquier momento)	Afectación de cualquier articulación diferente a la del tobillo, metatarso o MTP 1 (o la afectación de estas solamente como parte de una enfermedad poliarticular)	0
	Inflamación de la articulación del tobillo o metatarso (como parte de una enfermedad mono- o poliarticular) sin compromiso de la articulación MTP 1	1
	Afectación de la articulación MTP 1 (como parte de una enfermedad mono- o poliarticular)	2
Signos o síntomas clínicos durante el ataque (en cualquier momento)	Eritema sobre la articulación afectada (referido por el paciente o confirmado por el médico)	1
	Dolor difícil de soportar a la palpación o la compresión de la articulación comprometida	1
	Dificultad para caminar o incapacidad de utilizar la articulación inflamada	1
Curso de la crisis (en cualquier momento); aparición de $\geq 2$ de los siguientes 3 rasgos: – tiempo hasta que la intensidad del dolor alcance a su nivel máximo $< 24$ h – desaparición de los síntomas en $\leq 14$ días – desaparición completa de los síntomas entre ataques	1 ataque típico	1
	Ataques típicos recurrentes	2
Nódulos gotosos en el cuadro clínico: nódulos subcutáneos (tofos) que drenan o de color blanco tiza, a menudo con vasos visibles, en sitios típicos: articulaciones, pabellón auricular, bolsa de la articulación del codo, yemas de los dedos, tendones (p. ej. tendón de Aquiles)	Ausentes	0
	Presentes	4
<b>DE LABORATORIO</b>		
Concentración sérica de ácido úrico (mg/dl [ $\mu\text{mol/l}$ ])	$< 4$ (240)	-4
	de 4 a $< 6$ (de 240 a $< 360$ )	0
	de 4 a $< 6$ (de 240 a $< 360$ )	2
	de 8 a $< 10$ (480 a $< 600$ )	3
	$\geq 10$ (600)	4
Cristales del urato de sodio en el líquido sinovial obtenido de una articulación sintomática (en cualquier momento) o de una bursa sinovial	No	-2
	No se ha realizado	0
	Sí	Diagnóstico confirmado
<b>DE IMAGEN</b>		
Cristales de urato en una articulación sintomática (en cualquier momento) o de una bursa sinovial	Signo de doble contorno en la ecografía o cristales de urato en la TC de doble fuente	4
Destrucción articular asociada a gota	$\geq 1$ erosión en la radiografía simple de mano o pie	4
Interpretación: la puntuación máxima es de 23 pts. Para el diagnóstico de gota se requieren 8 pts. Si en el fluido sinovial no se detectan cristales de uratos de sodio, se restan 2 pts., y si la concentración sérica del ácido úrico es $< 4$ mg/dl (240 $\mu\text{mol/l}$ ), se restan 4 pts. Esto subraya la importancia de estos factores en la reducción de la probabilidad de presentar la enfermedad.		



## 5. NUEVOS FÁRMACOS EN LA GOTA

Después de décadas sin novedades terapéuticas de uso clínico, un mayor conocimiento de la patofisiología de la gota y la introducción del Febuxostat a principio de este siglo, han marcado el inicio de una reactivación en cuanto a la investigación y desarrollo de nuevos fármacos tanto para el control de la crisis aguda como para el mantenimiento de uricemias adecuadas (hipouricemiantes).

### 5.1. PARA LAS CRISIS AGUDAS DE GOTA

La apreciación relativamente reciente del papel central de la IL-1 $\beta$  en la inflamación de la gota<sup>20</sup> ha llevado al uso generalmente fuera de indicación (off-label) de fármacos antagonistas de la IL-1 en pacientes que no responden, no toleran o tienen contraindicados los fármacos del tratamiento tradicional de la gota aguda, en concreto Canakinumab y Anakinra. Ambos actúan bloqueando la IL-1, que es una potente citoquina proinflamatoria con múltiples dianas celulares y que lleva a cabo acciones como la liberación de otras citoquinas, el reclutamiento de neutrófilos y la activación endotelial, las cuales son muy relevantes en la gota aguda.

#### 5.1.1. Canakinumab

Es un anticuerpo monoclonal humano obtenido mediante la tecnología del ADN recombinante de células de mieloma Sp2/0 de ratón, que se administra por vía subcutánea y que está aprobado para el tratamiento de distintos síndromes o enfermedades autoinflamatorias como los síndromes de fiebre periódica asociados a criopirina, síndrome de Muckle-Wells, y artritis idiopática juvenil (forma sistémica) ...

Su indicación en la gota aguda radica en ensayos fase 3 que demostraron su eficacia tanto en el tratamiento de la gota aguda<sup>21</sup> como en la prevención (durante el inicio del tratamiento hipouricemiante)<sup>22</sup>. En estos ensayos se objetivó que una única dosis de Canakinumab durante la fase aguda proporcionaba una rápida y efectiva mejoría prolongando los periodos sin crisis en pacientes difíciles de tratar porque tenían contraindicación o intolerancia a AINE/ Colchicina. No obstante, también se notificaron más eventos adversos como las infecciones. Algunos autores<sup>23</sup> consideran al Canakinumab una opción terapéutica en este tipo de pacientes, en los que además no es apropiado el uso frecuente de corticoides (diabéticos...).



En 2013 la Agencia Europea de Medicamentos aprobó el Canakinumab para tratamiento sintomático en pacientes adultos con ataques frecuentes de gota aguda (al menos 3 ataques en los 12 meses previos), en los que están contraindicados, no toleran o no responden a tratamiento convencional con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o colchicina y en los que además no son adecuadas las series repetidas de corticoides. Aunque avisa que no existe una evidencia tan firme como para sustituir las estrategias terapéuticas actuales para la gota aguda, y que su utilidad debería reservarse a situaciones especiales.

En cambio, en EE.UU. la FDA se negó a aprobar Canakinumab para el tratamiento de la gota aguda por el riesgo de infecciones e inmunosupresión prolongada que considera desproporcionada para un proceso (el de la artritis aguda gotosa) que generalmente es de corta duración.

En cuanto al coste de este fármaco, cabe apuntar que una inyección tiene un coste aproximado de 12.150 Euros. Debido al elevado coste las guías requieren de una mayor evidencia para confiar en estos fármacos y evaluar si deben sustituir al tratamiento actual.

### 5.1.2. Anakinra

Es un antagonista del receptor humano para la interleucina 1 (r-metHull-1ra), producido en células de *Escherichia coli* por tecnología del ADN recombinante. Se administra por vía subcutánea, aprobado para el tratamiento de las formas sistémicas de artritis juvenil y también para la artritis reumatoide.

En cuanto a la gota no existen ensayos controlados aleatorizados de este fármaco, pero sí pequeñas series de casos y estudios de etiqueta abierta<sup>24, 25</sup> en los que se ha descrito buenos resultados en cuanto a la respuesta de los ataques agudos, pero también una mayor tasa de infecciones con un uso prolongado.

Al tratarse de un fármaco con una vida media de 4-6 horas debe administrarse diariamente por vía subcutánea, lo que supone una limitación para que los pacientes ambulatorios, pero podría ser una buena alternativa, incluso mejor que el Canakinumab (aunque no tiene la aprobación de ninguna de las agencias) para pacientes difíciles con crisis agudas severas (poliarticulares, refractarias...) hospitalizados que sean refractarios a los tratamientos convencionales por la menor semivida del fármaco y su menor coste, ya que el coste de una crisis aguda de gota rondaría los 225 Euros, notablemente más económico que el Canakinumab.



### 5.1.3. Rilonacept<sup>20</sup>

Es una proteína de fusión que actúa bloqueando el receptor de la IL-1 alfa y beta, que no ha podido demostrar una eficacia clara en el tratamiento de las crisis agudas, aunque tiene resultados positivos para la prevención. Sin embargo, el elevado coste comparado con la colchicina, AINEs, corticoides e incluso con Anakinra ha limitado su uso y no está aprobado por ninguna agencia para el tratamiento y prevención de la gota aguda.

## 5.2. NUEVOS FÁRMACOS HIPOURICEMIANTES

### 5.2.1. Lesinurad<sup>26</sup>

Es un uricosúrico que actúa bloqueando la reabsorción de urato renal bloqueando los canales URAT1 y OAT4. Disminuye los niveles de uricemia al aumentar la excreción fraccional de urato urinario. Su actividad uricosúrica depende del filtrado glomerular y su eficacia disminuye bastante con filtrados <30 ml/min. Lesinurad en monoterapia con dosis 400 mg/día se asocia con elevaciones de la creatinina sérica. Esta toxicidad renal se cree que es causada por la cristalización de ácido úrico en los túbulos debido al aumento de excreción urinaria de ácido úrico.

Sin embargo, esta toxicidad renal se minimiza cuando se combina con un inhibidor de la Xantina Oxidasa (IXO) y se emplea una dosis no superior a 200 mg/día. Es por esto y porque, por si solo tiene un efecto hipouricemiante modesto, fue aprobado por FDA (2015) y por la EMA (2016) solo para usarse en combinación con un IXO en pacientes que no hubiesen alcanzado el objetivo terapéutico solo con un IXO, porque el efecto hipouricemiante de la combinación de Lesinurad con un IXO es superior al alcanzado con un IXO en monoterapia, como lo demuestran los ensayos clínicos realizados. No está aprobado para su uso en pacientes con hiperuricemia asintomática ni para su administración en monoterapia.

Este fármaco es metabolizado por el citocromo CYP2C9 y, en consecuencia, se debe tener cuidado con determinados fármacos que inhiben este citocromo, por ejemplo, el Fluconazol o la Amiodarona. Al contrario que el Febuxostat, no provoca aumento de riesgo cardiovascular frente a placebo. Lesinurad está



contraindicado en pacientes con grave insuficiencia renal, trasplante renal, diálisis, síndrome de lisis tumoral, o síndrome de Lesch-Nyhan.

Se recomienda tomarlo por la mañana y con una ingesta adecuada de líquido para reducir el riesgo potencial de microcristales en los túbulos renales.

### 5.2.2. Arhalofenato

Es un fármaco uricosurico anti-inflamatorio que bloquea la reabsorción de uratos mediada por URAT-1 e inhibe la inflamación inducida por cristales al inhibir el inflamasoma NALP-3, por lo que podría ser relevante en pacientes con gota que no toleran o tienen contraindicación de la colchicina y AINE o corticoides, por ejemplo en población anciana<sup>26</sup>. Sin embargo, el programa de desarrollo Arhalofenato todavía está en marcha y no está aprobado por la FDA o EMEA para el tratamiento de la gota.

### 5.2.3. Pegloticasa

Es una uricasa pegilada, producida por una cepa de *Escherichia coli* modificada genéticamente. La pegloticasa es un agente uricolítico de elevada potencia que cataliza la oxidación enzimática del ácido úrico a alantoína, un producto hidrosoluble, que se excreta fácilmente por vía renal (ficha técnica EMA). Su vía de administración es intravenosa y precisa premedicación por elevado riesgo de reacciones infusionales, por lo que solo puede ser administrada en entorno hospitalario con experiencia. Aprobada en 2010 por la FDA y en 2013 por la EMA como una alternativa para pacientes adultos con gota tofácea crónica incapacitante y grave con artritis crónica severa en los que han fallado a dosis máximas o están contraindicados otros fármacos hipouricemiantes. Para su aprobación en EE. UU. se basaron en 2 estudios<sup>27</sup> con pacientes en los que el Alopurinol estaba contraindicado, demostrando su superioridad frente al placebo en cuanto a una importante rapidez en la disolución de tofos y en la consecución del objetivo de urato en plasma (< 6 mg/dL).

Aunque la pegloticasa es de efecto rápido y altamente efectiva, tiene la limitación de inducir anticuerpos, lo que determina el riesgo de reacciones infusionales y la pérdida de eficacia<sup>28</sup>. Está contraindicada en pacientes con déficit de glucosa- 6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH). En la actualidad la Pegloticasa se encuentra en la EMA con autorización anulada.



#### 5.2.4. Rasburicasa

Es una uricasa recombinante no pegilada obtenida a partir de una cepa de *Saccharomyces cerevisiae* genéticamente modificada. La rasburicasa es un agente uricolítico de elevada potencia que cataliza la oxidación enzimática del ácido úrico a alantoína, un producto hidrosoluble, que se excreta fácilmente por vía renal (ficha técnica Agencia española del medicamento). Está autorizada por la EMA (2001) y la agencia española del medicamento (AEMPS) en el tratamiento de la hiperuricemia aguda para prevenir la insuficiencia renal aguda en adultos, niños y adolescentes con neoplasia hematológica maligna, con elevada carga tumoral y riesgo de lisis o reducción tumoral rápidas al inicio de la quimioterapia. Su vía de administración es intravenosa.

Al igual que la pegloticasa es también muy inmunógena (induce la aparición de anticuerpos anti-rasburicasa) y está contraindicada en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PDH) o catalasa por riesgo de inducir crisis de anemia hemolítica.

## 6. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS RECOMENDADAS EN LA ACTUALIDAD

La última actualización de EULAR sobre tratamiento de la gota (2016)<sup>29</sup> y también la guía de la Sociedad Británica de Reumatología (2017)<sup>30</sup>, han incorporado los fármacos de nueva aparición ya comentados más arriba: Febuxostat, Pegloticasa, Lesinurad y los antagonistas de IL-1. Han desarrollado nuevas estrategias de combinaciones terapéuticas y de comienzo. Hacen hincapié en el screening de comorbilidades asociadas y factores de riesgo cardiovascular como disfunción renal, dislipemia, obesidad, hipertensión, enfermedad cardíaca/coronaria, enfermedad cerebrovascular. Destacan la importancia de la educación e implicación de los pacientes en su tratamiento.

Todas están de acuerdo que el objetivo terapéutico a largo plazo es mantener uricemias lo suficientemente bajas que permitan la disolución de los cristales de urato y con ello la reducción/desaparición del número de crisis articulares y de los tofos. Ya que se ha demostrado de una parte, que la disminución de uratos en sangre se asocia a la desaparición progresiva de dichos cristales en líquido sinovial y de otra, que hay una relación lineal entre la velocidad de reducción del tamaño tofáceo con niveles más bajos de uratos<sup>31</sup>.





Sin embargo, hay cierta variabilidad en cuanto a los niveles recomendados según las guías consultada. Así ACR y EULAR y también la guía de la Sociedad Española de Reumatología señalan como objetivo alcanzar niveles de uricemia  $< 6$  mg/dl en pacientes sin tofos y de  $\leq 5$  mg/dl en los pacientes con tofos, pero no se recomienda mantener de forma prolongada uricemias  $< 3$  mg/d a la vista de algunos estudios que asocian hipouricemias profundas con riesgo de enfermedades neurodegenerativas como Parkinson. Mientras que la Guía de la Sociedad Británica de Reumatología recomienda niveles  $\leq 5$  mg/dl para todo tipo de pacientes. En base a estas recomendaciones<sup>29</sup>, las estrategias terapéuticas de la gota (en el ataque agudo o en el tratamiento de fondo) van a depender de múltiples factores como: perfil del paciente (comorbilidades), intolerancia, fallo a otros fármacos, riesgo/beneficio y coste.

**En el BROTE AGUDO** la primera línea sigue siendo la Colchicina o AINE, eligiendo uno u otro en base a las comorbilidades del paciente como la función renal, enfermedad cardiovascular, etc. Si estuviesen contraindicados o no se pudiesen dar cualquiera de ellos, se trataría con corticoides orales o aspiración articular e inyección de corticoides local. En pacientes con brotes frecuentes y contraindicaciones para los mencionados en el párrafo anterior, pasaríamos al uso de bloqueadores de IL-1, los cuales estarían contraindicados si el paciente presenta infección activa.

**En cuanto al TRATAMIENTO DE FONDO HIPOUROCEMIANTE** está indicado en pacientes con  $\geq 2$  crisis al año o en presencia de tofos, artropatía crónica o de litiasis. El tratamiento con fármacos hipouricemiantes siempre se debe comenzar a dosis bajas e ir aumentando hasta conseguir el objetivo.

**En pacientes con función renal normal**, la primera línea sigue siendo el Alopurinol comenzando con 100 mg e ir subiendo entre 50 y 100 mg cada 2-4 semanas. Si llegando a dosis completa no es suficiente entonces utilizaremos Febuxostat si el paciente no tiene una cardiopatía. Si con los IXO en monoterapia no alcanzamos uricemias  $< 6$  mg/dl pasaremos a la combinación de IXO con uricosuricos (lesinurad, benzobromarona). En algunos casos podríamos podemos utilizar Benzobromarona en monoterapia.

**En pacientes con nefropatía**, la dosis máxima de Alopurinol debe ser ajustada al aclaramiento de creatinina, porque la insuficiencia renal se ha asociado con un incremento del riesgo de reacciones cutáneas adversas, ya que una disminución de la función renal eleva los niveles de oxipurinol que puede inducir una respuesta T-citotóxica. Si no se alcanza el objetivo a esas dosis, se debe de cambiar a Febuxostat o dar benzobromarona con o sin Alopurinol siempre que el aclaramiento renal sea  $> 30$  ml/min.



Como última estrategia **en pacientes con gota tofácea crónica severa con una mala calidad de vida** que no consiguen alcanzar el objetivo con ningún otro fármaco incluyendo a las combinaciones, se puede utilizar la Pegloticasa, siempre bajo la consideración de médicos con experiencia.

En pacientes con gota que están siendo **tratados con un diurético de asa o con tiazidas**, se debe sustituir por otros si es posible. En el caso de que los diuréticos se hayan indicado por HTA hay que valorar el cambio a Losartán o calcio-antagonistas. Si el paciente es **dislipémico** considerar una estatina o un fenofibrato por sus propiedades uricosúricas. Antes o de forma simultánea al inicio del tratamiento con fármacos hipouricemiantes.

**Para evitar que el paciente pueda tener crisis agudas** debido a la disolución de los depósitos provocada al comienzo de la ingesta de hipouricemiantes se recomienda durante aproximadamente 6 meses tratamiento profiláctico en primer lugar con colchicina de 0,5-1 mg/día y si no se tolera con AINE a dosis bajas. En caso de insuficiencia renal disminuir dosis. Si el paciente toma estatinas considerar posibilidad de potencial neuro/miotoxicidad con las dosis profilácticas de colchicina. Igualmente evitar la prescripción conjunta de Colchicina con inhibidores CYP3A4.

## 7. FEBUXOSTAT PAPEL EN EL TRATAMIENTO ACTUAL DE LA GOTA<sup>32</sup>

Febuxostat, es un potente inhibidor no purínico y selectivo de la xantina-oxidasa (IXO), aprobado en 2008, que contribuyó a mejorar el manejo terapéutico de pacientes refractarios al Alopurinol.

Fue posicionado en primer nivel de tratamiento hipouricemiante junto con el Alopurinol por la Guía de la ACR del 2012, aunque las más recientes Recomendaciones de EULAR 2016 y también la Guía británica, lo colocan en segunda línea para pacientes que no toleran el Alopurinol a raíz de datos de los ensayos APEX y FACT, en los cuales se observó una incidencia numéricamente mayor (no significativa) de eventos cardiovasculares reportados bajo Febuxostat, en comparación con Alopurinol. La EMA tiene aprobada las dosis de 80 y 120 mg/día, no recomienda su indicación en pacientes cardiopatas y solicitó un estudio de seguridad cardiovascular comparando Febuxostat con Alopurinol, que esta en marcha y se ha denominado FAST.

Por otro lado, la FDA con los resultados del ensayo CONFIRMS solo aprobó las dosis de 40 y 80 mg solicitando, igual que la EMA, la realización de un estudio de seguridad. Los resultados de este estudio, denominado CARES, han sido recientemente publicados y han motivado la alerta realizada por la FDA sobre la seguridad cardiovascular de



Febuxostat. CARES es un estudio controlado randomizado, multicéntrico, doble ciego, de no inferioridad en el que se incluyó a 6190 pacientes con gota y enfermedades cardiovasculares. Se les suministró aleatoriamente Febuxostat y Alopurinol, se siguieron durante 32 meses y se objetivó una tasa significativamente mayor de muertes por causas cardiovasculares en el grupo de Febuxostat (4,3%) comparado con el grupo de Alopurinol (3,2%). En consecuencia, se consolida dejar al Alopurinol solo en primera línea de tratamiento, dejando al Febuxostat como opción si Alopurinol estuviera contraindicado y siempre evaluar riesgo-beneficio en pacientes con enfermedad vascular (cardíaca o cerebral).



## 8. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, et al.: Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015; 11(11): 649–62
2. Grupo de Trabajo del Proyecto EPISER 2016. Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España. Estudio EPISER 2016. Madrid: Sociedad Española de reumatología; 2018.
3. Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, Neogi T, Taylor WJ, Merriman TR. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(7):1048-1052.
4. Terkeltaub R. What makes gouty inflammation so variable?. *BMC Med*. 2017 Aug 18;15(1):158.
5. Pérez Ruiz F. Guía práctica clínica para el manejo la gota [Internet]. 2012;165. Available from: [http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Guias\\_Paciente/GPCGota13.pdf](http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Guias_Paciente/GPCGota13.pdf)
6. Khanna PP1, Nuki G, Bardin T, Tausche AK, Forsythe A, Goren A, Vietri J, Khanna D. Tophi and frequent gout flares are associated with impairments to quality of life, productivity, and increased healthcare resource use: results from a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes* 2012;10:117.
7. Lee SJ, Hirsch JD, Terkeltaub R, Khanna D, Singh JA, Sarkin A, Kavanaugh A. Perceptions of disease and health-related quality of life among patients with gout. *Rheumatology* 2009;48:582-6.
8. Elfishawi, M., Zleik, N., Kvrjic, Z., Michet, C. J., Crowson, C., Matteson, E., & Bongartz, T. The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-based Study over 20 Years. *J Rheumatol*. 2018; 45(4):574-579.
9. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017;15(1):123.
10. Smith EU, Diaz-Torne C, Perez-Ruiz F, March LM. Epidemiology of gout: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):811-27.
11. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet* 2016; 388:2039-52.
12. Hyndman D, Liu S, Miner JN. Urate Handling in the Human Body. *Curr Rheumatol Rep*. 2016 Jun;18(6):34.
13. Tai V, Merriman TR, Dalbeth N. Genetic advances in gout: potential applications in clinical practice. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 Mar;31(2):144-151
14. Dalbeth N, Stamp LK, Merriman TR. The genetics of gout: towards personalised medicine?. *BMC Med*. 2017 May 31;15(1):108.
15. Major TJ, Topless RK, Dalbeth N, Merriman TR. Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: meta-analysis of population based cohorts. *BMJ*. 2018 Oct 10;363:k3951



16. Zell M, Zhang D and FitzGerald J. Diagnostic advances in synovial fluid análisis and radiographic identification for crystalline arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2019; 31(2) 134-143.
17. Grassi W1, Okano T, Filippucci E. Use of ultrasound for diagnosis and monitoring of outcomes in crystal arthropathies. *Current opinion in rheumatology*. 2015 Mar;27(2). 147-55.
18. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, Brown M, Choi H, Edwards NL, Janssens HJ, Lioté F, Naden RP, Nuki G, Ogdie A, Perez-Ruiz F, Saag K, Singh JA, Sundry JS, Tausche AK, Vaquez-Mellado J, Yarows SA, Taylor WJ. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10):1789-98.
19. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, Gerster J, Jacobs J, Leeb B, Lioté F, McCarthy G, Netter P, Nuki G, Perez-Ruiz F, Pignone A, Pimentão J, Punzi L, Roddy E, Uhlig T, Zimmermann-Gòrska I; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct;65(10):1301-11.
20. Dumusc A and So A. Interleukin-1 as a therapeutic target in gout. *Current opinion in rheumatology*. 2015 Mar;27(2):156-63.
21. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, Schumacher HR, Bloch M, Gimona A, Krammer G, Murphy V, Richard D, So AK. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1839-48.
22. Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, De Meulemeester M, Rovensky J, Arulmani U, Balfour A, Krammer G, Sallstig P, So A. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul;70(7):1264-71.
23. Bardin T. Canakinumab for the Patient With Difficult-to-Treat Gouty Arthritis: Review of the Clinical Evidence. *Joint Bone Spine*. 2015 Oct;82 Suppl 1:eS9-16.
24. Ottaviani S, Moltó A, Ea HK, et al.: Efficacy of anakinra in gouty arthritis: a retrospective study of 40 cases. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15(5): R123.
25. Ghosh P1, Cho M, Rawat G, Simkin PA, Gardner GC. Treatment of acute gouty arthritis in complex hospitalized patients with anakinra. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug;65(8):1381-4.
26. Abhishek A. New urate-lowering therapies. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Mar;30(2):177-182.



- 
27. Sundy JS, Baraf HS, Yood RA, Edwards NL, Gutierrez-Urena SR, Treadwell EL, Vázquez-Mellado J, White WB, Lipsky PE, Horowitz Z, Huang W, Maroli AN, Waltrip RW 2nd, Hamburger SA, Becker MA. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2011 Aug 17;306(7):711-20.
  28. Lipsky PE, Calabrese LH, Kavanaugh A, Sundy JS, Wright D, Wolfson M, Becker MA. Pegloticase immunogenicity: the relationship between efficacy and antibody development in patients treated for refractory chronic gout. *Arthritis Res Ther*. 2014 Mar 4;16(2):R60.
  29. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, Coyfish M, Guillo S, Jansen TL, Janssens H, Lioté F, Mallen C, Nuki G, Perez-Ruiz F, Pimentao J, Punzi L, Pywell T, So A, Tausche AK, Uhlig T, Zavada J, Zhang W, Tubach F, Bardin T. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42.
  30. Hui M, Carr A, Cameron S, Davenport G, Doherty M, Forrester H, Jenkins W, Jordan KM, Mallen CD, McDonald TM, Nuki G, Pywell A, Zhang W, Roddy E; British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jul 1;56(7):e1-e20.
  31. Ruoff G, Edwards NL. Overview of Serum Uric Acid Treatment Targets in Gout: Why Less Than 6 mg/dL?. *Postgrad Med*. 2016 Sep;128(7):706-15.
  32. Bardin T. and Richette P. The role of febuxostat in gout. *Current opinion in rheumatology*. 2019 Mar. 31:152–158.