

Nuevas evidencias en el manejo de la gota

PERAL ML¹, CALABUIG I¹, ANDRÉS M^{1,2}

¹Sección de Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante. Alicante

²Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández de Elche. Alicante

Correspondencia: Dr. Mariano Andrés - Servicio de Reumatología - Hospital General Universitario de Alicante - C/ Pintor Baeza, 12 - 03010 Alicante

✉ marianoandres19@hotmail.com

En la actualidad, la gota continúa siendo el tipo de artritis más frecuente en los países ricos. En Europa se estima una prevalencia del 0,9 al 2,5%, siendo concretamente en España del 2,5%¹, con datos que indican un progresivo aumento tanto de prevalencia como de incidencia en los últimos años^{2,3}. Sin embargo, continúa claramente infradiagnosticada en nuestro medio y con un manejo subóptimo⁴. Afortunadamente, en los últimos años se han publicado nuevos datos que han permitido avanzar en el conocimiento de su patogenia y fisiopatología. Además se han aprobado nuevos fármacos que cuentan con indicación para gota y se han reportado datos novedosos sobre fármacos con experiencia de uso en práctica clínica habitual. En relación a todo esto, en 2016 (publicadas en 2017) se actualizaron las recomendaciones EULAR para el manejo de la gota⁵, incorporando nuevas estrategias terapéuticas (Tabla 1).

El objetivo de este artículo es recoger en un único documento las últimas recomendaciones publicadas por EULAR para el manejo de la gota, añadiendo las novedades más recientes y, a nuestro juicio, más relevantes en este ámbito desde la redacción de las mismas en 2016, con tal de avanzar hacia nuevas y más efectivas estrategias terapéuticas.

RECOMENDACIONES GENERALES

A. Información al paciente: la falta de conocimiento conlleva a una pérdida de la adherencia al tratamiento, por lo que el paciente debe ser informado sobre la enfermedad. En este proceso de infor-

mación y manejo puede ser muy útil la colaboración de la enfermería especializada. Su implicación en el manejo de los pacientes con gota se ha asociado con una mayor adherencia a los tratamientos, menores pérdidas de seguimiento, así como una mayor y más sostenida consecución de la uricemia objetivo⁶.

B. Consejos de estilo de vida: informar sobre el beneficio de la pérdida de peso, realizar ejercicio de forma regular y evitar el consumo de alcohol. En cuanto a la dieta, la principal novedad de los últimos años tiene que ver con la dieta DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension). Se basa en el consumo preferente de frutas, verduras, cereales, frutos secos, lácteos desnatados, pescado y carnes blancas, y en la restricción de grasas saturadas y totales, sal, bebidas azucaradas y carnes rojas. Junto a un demostrado beneficio en la reducción de la tensión arterial y del riesgo cardiovascular, en los últimos años, se ha estudiado su relación con la hiperuricemia y la gota. En 2016, Juraschek SP et al.⁷ publicaron un ensayo clínico que demuestra que una alimentación basada en la dieta DASH se asocia con una reducción de las cifras de uricemia de entre 0,35 y 1,29 mg/dl, siendo mayor en aquellos con hiperuricemia basal. Y en 2017, Rai SK et al.⁸ presentan los resultados de un estudio de cohortes que muestra que la aparición de nuevos casos de gota en los hombres que siguen una dieta DASH es alrededor de un 40% menor en comparación con aquellos que siguen una dieta occidental. Estos datos también se han confirmado recientemente en mujeres, en un abstract presentado por el

mismo grupo de investigadores⁹. Actualmente está en marcha un estudio de intervención específico en gota (estudio DIGO, clinicaltrials.gov NCT03569020).

C. Evaluación sistemática de comorbilidad asociada y factores de riesgo cardiovascular (insuficiencia renal, enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, ictus, enfermedad arterial periférica, obesidad, hiperlipidemia, hipertensión arterial, diabetes y tabaquismo) como parte del manejo integral de la gota. Debido a la morbimortalidad del paciente con gota, es importante iniciar estrategias de prevención desde el momento del diagnóstico. Para ello, se podrían emplear herramientas de predicción como los "scores de riesgo" (SCORE, Framingham). Sin embargo, en estos pacientes no son tan válidos como en población general, ya que infraestiman el riesgo. Cuando se realiza ecografía carotídea para cribar arteriosclerosis subclínica a pacientes con gota sin, a priori, alto riesgo cardiovascular por scores, un porcentaje considerable (cerca de un 30%) resulta reclasificado a un grupo de alto o muy alto riesgo¹⁰. Por tanto, la realización de ecografía carotídea permite establecer de forma más precisa el riesgo y adecuar la actitud preventiva a seguir.

TRATAMIENTO DEL ATAQUE

1. Los ataques deben tratarse tan pronto como sea posible. Los pacientes deben ser instruidos para automedicarse ante la aparición de los primeros síntomas de alarma. La elección del tratamiento está condicionada por la presencia o ausencia de contraindicaciones para cada fármaco,

TABLA 1
RECOMENDACIONES EULAR 2016 MODIFICADAS (tomado y modificado de ⁵)
Recomendaciones generales
A. Todo paciente con gota debe ser informado sobre la fisiopatología de la enfermedad, la existencia de tratamientos eficaces, las comorbilidades asociadas y el manejo de los ataques y la eliminación de cristales con tratamiento hipouricemiante.
B. Todo paciente con gota debe ser aconsejado sobre el estilo de vida: el beneficio de la pérdida de peso y realizar ejercicio de forma regular; evitar el consumo de alcohol (especialmente cerveza y licores) y bebidas azucaradas, así como comidas pesadas y excesivo consumo de carne y marisco; incentivar el consumo de lácteos desnatados.
C. En todo paciente con gota debe realizarse una evaluación sistemática de comorbilidades asociadas y de factores de riesgo cardiovascular, incluyendo insuficiencia renal, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, ictus, enfermedad arterial periférica, obesidad, hiperlipidemia, hipertensión, diabetes y tabaquismo. Esto debe ser considerado como parte del manejo integral del paciente con gota.
Conjunto final de recomendaciones
1. Los ataques agudos de gota deben tratarse tan pronto como sea posible. Los pacientes deben ser instruidos para automedicarse ante la aparición del primer síntoma de alarma. La elección del tratamiento debe basarse en la presencia de contraindicaciones, la experiencia previa de los pacientes con los fármacos, el tiempo de inicio tras el inicio del ataque y el número y tipo de articulaciones afectadas.
2. Las opciones de primera línea recomendadas para el ataque agudo son colchicina (en las primeras 12 horas tras el inicio del ataque) a una dosis de carga de 1 mg seguida 1 hora después de 0,5 mg el primer día y/o un AINE (asociado a un inhibidor de la bomba de protones si lo precisara), corticoide oral (30-35 mg/día de prednisona durante 3-5 días) o aspiración articular y posterior inyección de corticoides. En pacientes con insuficiencia renal grave deben evitarse colchicina y AINEs. Se debe evitar colchicina en pacientes en tratamiento con fármacos inhibidores de la glicoproteína-P y del CYP3A4, como ciclosporina o claritromicina.
3. En pacientes con ataques frecuentes y contraindicación para colchicina, AINEs y corticoides (oral o inyectable), deben considerarse los inhibidores de IL-1 para el tratamiento del ataque agudo. La infección activa es contraindicación para su uso. La TRU debe ajustarse para alcanzar el objetivo de uricemia tras el tratamiento del ataque agudo con un inhibidor de IL-1.
4. La profilaxis contra los ataques debe explicarse y discutirse con el paciente. Se recomienda durante los primeros 6 meses de TRU. El tratamiento recomendado es colchicina, a dosis de 0,5-1 mg/día, que debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal. En casos de insuficiencia renal o tratamiento con estatinas, se debe tener en cuenta la potencial neurotoxicidad y/o toxicidad muscular de la colchicina. Debe evitarse la prescripción simultánea de colchicina con inhibidores de la glicoproteína-P y del CYP3A4. Si no está contraindicado, debe considerarse el uso de AINEs a dosis bajas como tratamiento profiláctico si existe intolerancia o contraindicación a colchicina.
5. Se debe consensuar con cada paciente el inicio de la TRU desde el primer ataque de gota. Está indicada en todos los pacientes con ataques recurrentes, tofos, artropatía y/o litiasis renal. Se recomienda su inicio cerca del diagnóstico en pacientes jóvenes (<40 años), con uricemia muy elevada (>8,0 mg/dL; 480 mmol/L) y/o comorbilidades (insuficiencia renal, hipertensión, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca). Los pacientes con gota deben ser informados y participar en la toma de decisiones en lo referente al uso de la TRU.
6. Para los pacientes en TRU, la uricemia debe monitorizarse y mantenerse en <6 mg/dL (360 mmol/L). Para facilitar la rápida disolución de cristales, se recomienda un objetivo menor de uricemia (<5 mg/dL; 300 mmol/L) en pacientes con gota grave (tofécea, artropatía, ataques recurrentes) hasta la disolución completa de cristales y la resolución de gota. No se recomienda un nivel de uricemia <3 mg/dL a largo plazo.
7. Toda TRU debe iniciarse a dosis baja y titularse hasta alcanzar el objetivo de uricemia. Debe mantenerse una uricemia <6 mg/dL (360 mmol/L) de por vida.
8. En pacientes con función renal normal, se recomienda alopurinol como TRU de primera línea, empezando a una dosis baja (100 mg/día) e incrementando 100 mg cada 2-4 semanas si se precisa, hasta alcanzar el objetivo de uricemia. Si a pesar de una correcta administración no se alcanza el objetivo, o si existe intolerancia, debe cambiarse por febuxostat o un uricosúrico, o combinarse con uricosúrico.
9. En pacientes con función renal alterada, la dosis máxima de alopurinol debe ajustarse por aclaramiento de creatinina. Si no se alcanza el objetivo, debe cambiarse por febuxostat o asociar benzbromarona con o sin alopurinol, excepto en los paciente con un filtrado glomerular <30 mL/min.
10. En pacientes con gota tofécea crónica discapacitante y con pobre calidad de vida que no alcancen el objetivo de uricemia por otro método a dosis máximas (incluso combinaciones), está indicado el uso de pegloticasa.
11. Cuando se diagnostica gota en pacientes que reciben diurético de asa o tiazidas, habría que sustituir el diurético si fuera posible; para la hipertensión considerar losartan o calcio-antagonistas; para la hiperlipidemia, considerar estatina o fenofibrato.

ya que alrededor de un 90% de pacientes tienen contraindicación para antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y sobre un tercio de ellos para colchicina. Se desaconseja el uso de AINEs y/o colchicina en pacientes con filtrado glomerular <30 ml/min (el uso de colchicina 0,5 mg a días alternos o dos días por semana parece efectivo y seguro en experiencia de los autores). Recordar el riesgo de toxicidad por colchicina al usar de forma coadyuvante con fármacos inhibidores de la glicoproteína-P y del CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, claritromicina, verapamilo, ketoconazol).

2. Los tratamientos de primera elección durante el ataque son los corticoides, la colchicina (siempre que se administre durante las primeras 12 horas del inicio de los síntomas) y los AINEs. Los corticoides parecen la opción que ofrece una respuesta más rápida y más segura, pudiendo administrar por vía oral (30-35 mg/día de prednisona por 3-5 días), intraarticular o, en algunos casos, intramusculares o intravenosos. Las pautas de dosis elevadas de colchicina (4-6 mg/día) están contraindicadas por su inaceptable perfil de efectos adversos. En casos de ataque grave (ej. poliartritis) se puede optar por combinar agentes.

3. En pacientes con ataques frecuentes y contraindicación para colchicina, AINEs y corticoides, deben considerarse los inhibidores de IL-1 (canakinumab 150 mg en dosis única subcutáneo o anakinra 100 mg/día durante 3 días subcutáneo) como tratamiento alternativo de las crisis. Los cristales de urato monosódico, al interactuar con las células del sistema inmune innato, activan el ensamblaje de los componentes previamente formados del inflammasoma, un complejo multimolecular que desencadena la respuesta inflamatoria. Este complejo incluye la caspasa-1, responsable de la activación de la citoquina proinflamatoria IL-1 β , a partir de su proteína precursora pro-IL-1 β . Además, caspasa-1 también favorece su salida de la célula a través de la formación de canales en la pared celular (piroptosis)¹¹. Pese a disponer de su indicación, el precio limita el uso de canakinumab, mientras que anakinra carece de estudios

comparativos pero sí hay suficientes datos acumulados en la literatura para demostrar su efectividad y seguridad.

TRATAMIENTO PROFILÁCTICO DEL ATAQUE

4. Durante los primeros 6 meses de terapia reductora de uricemia (TRU), se recomienda asociar tratamiento preventivo de ataques con colchicina 0,5 mg/día, ajustado a función renal. Esta recomendación está basada en dos únicos estudios con un tiempo de seguimiento de 6 meses. Quizá estudios de mayor duración mostrarían un beneficio superior de pautas más prolongadas. La pauta de profilaxis debe diseñarse de acuerdo a las características del paciente, tales como los niveles de uricemia, la frecuencia de los ataques o la extensión de los depósitos. En caso de intolerancia o contraindicación a colchicina, debe considerarse el uso de AINEs a dosis bajas, corticoides o anti-IL1.

TRATAMIENTO HIPOURICEMIANTE

5. Como novedad en estas últimas recomendaciones se introduce la opción de considerar con el paciente el inicio de la TRU desde el primer ataque de gota. Se establece como indicación si hay ataques recurrentes (≥ 2 anuales), tofos, artropatía y/o litiasis renal, y también para pacientes menores de 40 años, con uricemia >8 mg/dl y/o comorbilidades (fallo renal, hipertensión, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca). Dado que existe un tratamiento eficaz capaz de disolver los cristales de urato monosódico, que son responsables de todas las manifestaciones clínicas de gota (ataques recurrentes, tofos, daño estructural, afectación de la calidad de vida, enfermedad cardiovascular, nefropatía, problemas compresivos por depósito), no parece lógico retrasar el inicio del tratamiento hasta el segundo o el tercer ataque, salvo contraindicación¹². De hecho, hacerlo expone al paciente a una mayor carga de cristales y dificulta su disolución, aumentando el riesgo cardiovascular y el deterioro renal.

6. El objetivo de uricemia con la TRU debe ser <6 mg/dl (por debajo del punto

de saturación de cristales de urato monosódico) para la disolución de todos los depósitos de cristales, salvo en pacientes con gota grave (tofácea, artropatía, ataques recurrentes), cuyo objetivo se reduce a <5 mg/dl. En realidad, el objetivo de 6 mg/dl de uricemia es una cifra arbitraria puesto que no se ha comparado con otras alternativas, y existe una clara disparidad sobre tal objetivo entre las diversas guías y recomendaciones publicadas. Un estudio de Pérez-Ruiz et al.¹³ mostró que la velocidad de reducción de los tofos estaba directamente relacionada con la uricemia alcanzada con la TRU. Por tanto, cuando se considere la uricemia a alcanzar en un paciente se estará determinando la velocidad de disolución de sus depósitos de cristales.

Otro aspecto a destacar es que no se recomienda mantener un nivel de urato sérico <3 mg/dl a largo plazo al haberse sugerido un posible papel protector del urato frente a enfermedades neurodegenerativas como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica. Sin embargo, un reciente estudio de Latourte et al.¹⁴ publicado en 2018 mostró de forma prospectiva, incluyendo cuestionarios de evaluación y resonancia magnética cerebral, que los niveles elevados de uricemia se asociaban a un aumento en la incidencia de demencia vascular, sin demostrar un efecto en la enfermedad de Alzheimer. En cualquier caso, un tratamiento intensivo no sería necesario de manera indefinida. Tal y como observaron Eliseo Pascual y Francisca Sivera¹⁵, la duración de la enfermedad (tiempo desde el primer ataque) se correlaciona con el tiempo necesario para la disolución de cristales; en los pacientes con gota de reciente comienzo, la disolución de cristales fue considerablemente rápida; en 9 de 10 articulaciones de pacientes con gota de menos de 10 años de evolución no se encontraron cristales de urato monosódico después de sólo un año de TRU con uricemias de alrededor de 4 mg/dl.

7. La TRU debe ser iniciada a dosis bajas y titulada hasta alcanzar la diana objetivo de uricemia, el cual debe mantenerse de por vida. El reciente estudio

prospectivo FORTUNE-1¹⁶ ha confirmado esta afirmación: el aumento progresivo de la dosis de febuxostat (inicialmente dosis de 10 mg, hasta 40 mg al día) muestra una tasa de ataques en el primer año de TRU comparable a iniciar dosis de 40 mg de febuxostat más profilaxis con colchicina. No se estudió el impacto que tendría en el número de ataques aplicar ambas, es decir, incrementar la dosis de febuxostat de forma progresiva y además asociar profilaxis con colchicina, pero cabe esperar que el efecto sería aún más beneficioso. Resulta esencial evitar los ataques al iniciar la TRU, ya que son causa frecuente de pérdida de confianza del paciente y abandono del tratamiento.

8. En los pacientes con una función renal normal, el alopurinol se recomienda como tratamiento de primera línea por su eficacia, bajo coste y seguridad. Se debe iniciar con una dosis baja de 100 mg/día con el fin de reducir el riesgo de eventos cutáneos adversos graves y, como se ha mencionado en la recomendación anterior, reducir los ataques. Se realizan incrementos de 100 mg cada 2-4 semanas hasta la dosis habitual de 300 mg/día y, si no se alcanza el objetivo de uricemia, se puede incrementar hasta una dosis máxima de 600-800 mg/día. Si no se alcanza a pesar de la dosis apropiada de alopurinol, debería cambiarse por febuxostat o un fármaco uricosúrico o bien asociarse con un uricosúrico. Si el paciente presenta intolerancia a alopurinol están indicados febuxostat o un uricosúrico.

Los fármacos uricosúricos disponibles son la benzbromarona (50-200 mg/día) y, de inminente comercialización, el lesinurad (200 mg/día); probenecid y sulfipirazona se pueden conseguir como medicación extranjera. Lesinurad es un inhibidor selectivo de la reabsorción renal de urato mediante los transportadores URAT1 y OAT4, lo que aumenta su excreción. El fármaco se ha aprobado con una dosis de 200 mg/día, siempre en combinación con inhibidores de la xantina oxidasa, cuando no se haya alcanzado el objetivo de uricemia con una dosis adecuada de un inhibidor de la xantina oxidasa en monoterapia. Se trata de una

alternativa novedosa, sin resultados todavía en práctica clínica, pero que puede aportar beneficios en pacientes no respondedores a los tratamientos estándar.

9. En los pacientes con una función renal alterada, se ha propuesto que la dosis de alopurinol se debe ajustar al aclaramiento de creatinina¹⁷ de cada paciente para evitar posibles efectos adversos. Sin embargo, un ensayo clínico publicado de forma reciente ha demostrado que, en pacientes con dosis máxima de alopurinol según aclaramiento de creatinina y uricemia superior a 6 mg/dl, el incremento progresivo de la dosis de alopurinol es eficaz, consiguiendo niveles óptimos de uricemia sin aumentar los eventos adversos^{18,19}. Todo esto se acompaña de reducción de los tofos y del número de ataques a partir del año de tratamiento, con una menor necesidad de profilaxis de los mismos.

Si con ello no se alcanza el objetivo terapéutico, se puede cambiar a febuxostat o recibir benzbromarona con o sin alopurinol, excepto en pacientes con filtrado glomerular <30 ml/min (puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal moderada, ya que su metabolismo se realiza fundamentalmente por vía hepática). Febuxostat (80-120 mg/día) es un inhibidor potente y selectivo de la xantina oxidasa, de metabolización hepática, por lo que se permite su uso en pacientes con función renal alterada (hay datos disponibles en pacientes con filtrados de hasta 15 ml/min)²⁰.

10. En pacientes con gota tofácea crónica discapacitante y con pobre calidad de vida que no alcancen el objetivo de uricemia por otro método (a dosis máximas), está indicado el uso de pegloticasa. En la mayoría de mamíferos, la enzima uricasa degrada el ácido úrico a alantoína, un metabolito inactivo y de mayor hidrosolubilidad. Sin embargo, la uricasa es inactiva en los primates superiores, incluyendo el ser humano, por lo que en ellos el ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas. Rasburicasa y pegloticasa son uricasas recombinantes de administración intravenosa con distintas indicaciones. La rasburicasa es una uricasa no pegilada utilizada en la profila-

xis y el tratamiento de la hiperuricemia aguda por síndrome de lisis tumoral, y que tiene datos de eficacia en gota tofácea²¹ pero que su inmunogenicidad limita su uso repetido (se suele poder administrar 3-6 ciclos). La pegloticasa, al ser pegilada, presenta una menor inmunogenicidad, lo que permite ciclos más repetidos. Este fármaco no está disponible en Europa, por lo que no supone una alternativa terapéutica real en nuestro medio.

MANEJO DE LAS COMORBILIDADES

11. En pacientes que reciben diuréticos de asa o tiazidas, clásicamente se ha recomendado sustituir estos por uno de otro tipo. En la actualidad esto no sería imprescindible, ya que estudios recientes han observado que el tratamiento con diuréticos no influye en la dosis máxima de fármacos (alopurinol, febuxostat) requerida ni en la consecución del objetivo de uricemia^{22,23}. Por otro lado, siempre que sea posible, se deben manejar las comorbilidades del paciente con fármacos con efecto uricosúrico, como por ejemplo en hipertensos considerar losartán o antagonistas del calcio, o en hiperlipidémicos estatinas o fenofibrato. En el caso de pacientes diabéticos tipo 2, los nuevos inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), como son canagliflozina, dapagliflozina o empagliflozina, pueden ser de utilidad en el manejo de los pacientes con gota²⁴; estos fármacos, además de ser glucosúricos, tienen un efecto uricosúrico debido a que dicha inhibición afecta a transportadores de ácido úrico (URAT1 y GLUT9).

DISCUSIÓN

Involucrar al paciente en el manejo de la enfermedad es crucial para asegurar la adherencia y el éxito terapéutico. Por ello, el paciente debe ser conocedor de la fisiopatología, evolución y tratamiento de su enfermedad, así como adoptar un estilo de vida saludable que contribuya a alcanzar el objetivo terapéutico y a curar la enfermedad. Pero además, es necesario formar al personal sanitario, especialmente a los médicos de atención primaria, de urgencias y al colectivo de

enfermería, ya que es tanto en Atención Primaria como en Urgencias donde se establece el primer contacto sanitario en la mayoría de los casos.

Pese al incremento de la evidencia científica acumulada hasta la fecha, todavía quedan muchos aspectos por desarrollar; entre otros, la utilidad de las pruebas de imagen para confirmar la disolución de cristales durante la TRU, la eficacia de anakinra frente a un agente antiinflamatorio convencional, la duración óptima para la profilaxis de ataques, la seguridad a largo plazo de los niveles muy bajos de uricemia o el papel de los uricosúricos emergentes. Un punto especialmente importante se centra en la hiperuricemia asintomática y el depósito silente de cristales de urato, y sus implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

Por lo tanto, si lo que se persigue es alcanzar la excelencia en la calidad asistencial de los pacientes con gota, no sólo es importante formar alianzas con el resto de profesionales sanitarios con el fin de combatir el infradiagnóstico de la misma, sino que además es preciso el esfuerzo por conocer las nuevas evidencias e implementarlas en nuestra práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Díaz-González F, et al. Prevalence of Rheumatic diseases in adult population in Spain. Episer 2016 study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(Suppl 2):535-536.
- 2.- Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *NatRevRheumatol.* 2015;11(11):649-62.
- 3.- Rai SK, Aviña-Zubieta JA, McCormick N, De Vera MA, Lacaille D, Sayre EC, et al. Trends in Gout and Rheumatoid Arthritis Hospitalizations in Canada From 2000 to 2011. *ArthritisCare Res (Hoboken).* 2017;69(5):758-62.
- 4.- Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):661-7.
- 5.- Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Bece F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29-42.
- 6.- Abhishek A, Jenkins W, La-Crette J, Fernandes G, Doherty M. Long-term persistence and adherence on urate-lowering treatment can be maintained in primary care-5-year follow-up of a proof-of-concept study. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(4):529-533.

- 7.- Juraschek SP, Gelber AC, Choi HK, Appel LJ, Miller ER 3rd. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Sodium Intake on Serum Uric Acid. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):3002-3009.
- 8.- Rai SK, Fung TT, Lu N, Keller SF, Curhan GC, Choi HK. The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet, Western diet, and risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ.* 2017;357:j1794.
- 9.- Keller S, Rai SK, Lu L, Zhang Y, Choi HK. The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) and Mediterranean Diets and Risk of Gout in Women: 28-Year Follow-up of a Prospective Cohort [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(suppl 10).
- 10.- Andrés M, Bernal JA, Quilis N, Sivera F, Carmona L, Vela P, et al. Cardiovascular risk of gout patients seen at rheumatology clinics following a structured assessment. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1263-8.
- 11.- So AK, Martinon F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(11):639-647.
- 12.- Pascual E, Andrés M, Vela P. Gout treatment: should we aim for rapid crystal dissolution? *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):635-7.
- 13.- Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum.* 2002;47(4):356-60.
- 14.- Latourte A, Soumaré A, Bardin T, Perez-Ruiz F, Debette S, Richette P. Uric acid and incident dementia over 12 years of follow-up: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(3):328-335.
- 15.- Pascual E, Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(8):1056-8.
- 16.- Yamanaka H, Tamaki S, Ide Y, Kim H, Inoue K, Sugimoto M, et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicenter randomised study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):270-276.
- 17.- Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med.* 1984;76(1):47-56.
- 18.- Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, Horne A, Frampton C, Tan P, et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1522-1528.
- 19.- Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, Horne A, Frampton C, Tan P, et al. The effect of kidney function on the urate lowering effect and safety of increasing allopurinol above doses based on creatinine clearance: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):283.
- 20.- Saag KG, Whelton A, Becker MA, MacDonald P, Hunt B, Gunawardhana L. Impact of Febuxostat on Renal Function in Gout Patients With Moderate-to-Severe Renal Impairment. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(8):2035-43.
- 21.- Richette P, Brière C, Hoenen-Clavert V, Loeuille D, Bardin T. Rasburicase for tophaceous gout not treatable with allopurinol: an exploratory study. *J Rheumatol.* 2007;34(10):2093-8.
- 22.- Ranieri L, Contero C, Peral ML, Calabui-gI, Zapater P, Andres M. Impact of diuretics on the urate lowering therapy in patients with gout: analysis of an inception cohort. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):53.
- 23.- Kannagara DRW, Graham GG, Wright DFB, Stocker SL, Portek I, Pile KD, et al. Individualising the dose of allopurinol inpatients with gout. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(9):2015-2026.
- 24.- Davies MJ, Trujillo A, Vijapurkar U, Damaraju CV, Meininger G. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17(4):426-9.