

Introducción: avances en el tratamiento de la gota

José Luño, Marian Goicoechea, Soledad García-de Vinuesa

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Nefrología Sup Ext 2012;3(2):1-7

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Mar.11443

HIPERURICEMIA Y GOTA

La gota es un trastorno metabólico que está producido por el depósito de cristales de ácido úrico en las articulaciones y en el tejido periarticular y que se caracteriza, desde el punto de vista clínico, por una crisis aguda de inflamación articular muy dolorosa. Puede ser monoarticular (afecta a una sola articulación; clásicamente, la articulación metatarsfalángica del dedo gordo del pie), oligoarticular (afecta a 2-4 articulaciones) o poliarticular (afecta a 5 o más articulaciones).

La gota se presenta como un cuadro inflamatorio agudo que condiciona un dolor intenso e impotencia funcional que dificulta mucho o imposibilita la deambulación. Si no se trata o no responde al tratamiento, puede ser persistente e incapacitante, con frecuentes brotes inflamatorios muy dolorosos. La artritis gotosa es la causa más habitual de inflamación articular en adultos, ya que afecta aproximadamente a un 1-2% de los adultos en los países desarrollados^{1,2}.

Desde que, a comienzos del siglo XIX, Mahomed y Garrod observaron la asociación entre gota, hiperuricemia y afectación renal, sabemos que la hiperuricemia es el factor crítico en la aparición de la artritis gotosa^{3,4}. Ésta se debe de forma mayoritaria a un defecto en la excreción urinaria de ácido úrico, aunque aproximadamente en el 20% de los casos la causa es una sobreproducción de ácido úrico, que cristaliza como sal monosódica en el líquido sinovial sobresaturado del entorno periarticular. En la artritis gotosa, los cristales de urato monosódico son el estímulo que inicia y prolonga la respuesta inflamatoria a través de los inflamasomas y la vía de la interleucina (IL)-1 β ^{5,6}. El proceso inflamatorio agudo suele ocurrir en las estructuras articulares o periarticulares, incluyendo bursa y tendones.

Los ataques agudos de gota suelen ser muy dolorosos, con enrojecimiento, calor e hinchazón articular que ocasionalmente se acompaña de fiebre y que, si no se trata, suele resolverse en unos días hasta la aparición del siguiente ataque. El depósi-

to continuo de los cristales de urato monosódico conduce a la formación de tofos o nódulos blandos que se forman subcutáneamente en las áreas de fricción y que se endurecen; más adelante se producen erosiones óseas que pueden conducir a la destrucción articular⁷.

HIPERURICEMIA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Por otra parte, en las últimas décadas diversos investigadores han observado una asociación entre la hiperuricemia y la gota con la hipertensión arterial, el riesgo cardiovascular y la enfermedad renal⁸⁻¹⁶. En múltiples estudios epidemiológicos la hiperuricemia se asocia de forma independiente con el riesgo cardiovascular y con el desarrollo y la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC). Sin embargo, una de las principales dificultades para poder considerar que los niveles elevados de ácido úrico son *per se* un factor de riesgo cardiovascular estriba en el hecho de que habitualmente la hiperuricemia suele asociarse a otros factores de riesgo cardiovascular.

La hiperuricemia es muy frecuente en los pacientes con hipertensión arterial: entre el 25 y el 40% de los hipertensos no tratados presenta con frecuencia cifras elevadas de ácido úrico, porcentaje que se eleva hasta el 50% en el caso de los hipertensos tratados con diuréticos y hasta el 80% en los pacientes con hipertensión maligna¹⁷, debido a la reducción del flujo sanguíneo renal que habitualmente acompaña al estado hipertensivo y que estimula la reabsorción tubular proximal de ácido úrico y a la afectación microvascular renal que conduce a isquemia tisular. Pero, además, en los últimos años estudios experimentales y clínicos sugieren que el ácido úrico puede ser un factor importante en el desarrollo de hipertensión arterial¹⁸⁻²⁹. La elevación de la presión arterial (PA) podría deberse a una vasoconstricción arterial y sistémica como resultado de la activación del sistema renina-angiotensina y la reducción en los niveles de óxido nítrico¹⁷.

En niños y adolescentes con hipertensión de reciente comienzo, los niveles sanguíneos de ácido úrico se correlacionan tanto con la PA sistólica como con la diastólica²⁰, y en el Framingham Heart Study la hiperuricemia precede al desarrollo de la hipertensión, con un aumento del riesgo de un 17% por cada incremento de 1,3 mg en los niveles de uricemia³⁰. En un estu-

Correspondence: José Luño

Servicio de Nefrología.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

jluno.hgugm@salud.madrid.org

dio controlado con placebo, cruzado, doble ciego, realizado en 30 adolescentes con hipertensión e hiperuricemia, el tratamiento con alopurinol produjo una caída significativa tanto de la PA en consulta como ambulatoria. La PA llegó a normalizarse hasta en el 86% de los niños tratados que redujeron sus cifras de ácido úrico con alopurinol, en comparación con sólo un 3% que normalizaron sus cifras de PA en tratamiento con placebo³¹.

HIPERURICEMIA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La relación entre los niveles elevados de ácido úrico y la enfermedad cardiovascular, que se conoce desde comienzos del siglo XIX, todavía es objeto de controversia, aunque se ha observado una asociación entre los niveles de ácido úrico y el riesgo cardiovascular en diversos estudios epidemiológicos. La hiperuricemia podría ser simplemente un marcador de otros factores tradicionales de riesgo cardiovascular que se asocian con frecuencia a la gota.

La mayor parte de los estudios observacionales documentan una asociación independiente entre los niveles de ácido úrico y el riesgo cardiovascular. El estudio epidemiológico norteamericano NHANES I (National Health and Nutrition Examination Survey) ha demostrado una correlación positiva³². En una cohorte de 484.568 adultos participantes en un programa de despistaje de enfermedad cardiovascular en Taiwán desde 1994 y que fueron seguidos una media de 8,5 años, los individuos que presentaron niveles de ácido úrico basales por encima de 8 mg/dl tuvieron un significativo mayor riesgo de muerte cardiovascular y de mortalidad por todas las causas. Sin embargo, los datos del Framingham Heart Study no demuestran una relación significativa entre los niveles de ácido úrico y el riesgo cardiovascular una vez corregidos para el uso de diuréticos³³.

En un subanálisis del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), la hiperuricemia se asocia a incremento del riesgo de muerte en la población sin ERC, aunque la presencia de ERC atenúa esta asociación. Un reciente trabajo en pacientes trasplantados renales observó igualmente una asociación entre las cifras elevadas de ácido úrico y los eventos cardiovasculares²⁵.

La demostración de la causalidad entre la hiperuricemia y la enfermedad cardiovascular requiere estudios de intervención que demuestren que el descenso de los niveles de ácido úrico puede reducir el riesgo cardiovascular. En la actualidad no existen estudios que demuestren que la disminución de los niveles de ácido úrico sea capaz de reducir este riesgo en la población general, aunque un reciente trabajo realizado en pacientes con ERC e hiperuricemia asintomática sí ha observado una disminución significativa de un 71% de eventos cardiovasculares en pacientes con ERC tratados con alopurinol y que redujeron significativamente las cifras de ácido úrico, frente a los que no recibieron alopurinol³⁴.

HIPERURICEMIA Y DESARROLLO Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En estudios experimentales en ratas se ha observado que la hiperuricemia inducida por ácido oxónico produce un cuadro lentamente progresivo de albuminuria, arteriopatía preglomerular, glomeruloesclerosis y daño tubulointersticial, que parece mediado por un mecanismo no dependiente de la elevación de la PA¹⁹. En estos animales, el control de la hiperuricemia con alopurinol o agentes uricosúricos previene el daño microvascular y la lesión histopatológica, y preserva la función renal.

También diversos estudios epidemiológicos han documentado la asociación entre ácido úrico y enfermedad renal. En 8 de los 12 estudios recogidos en una revisión muy completa se observa un papel independiente del ácido úrico en el desarrollo y/o progresión de la ERC³⁵. El estudio más amplio recoge el seguimiento, a lo largo de 25 años, de 177.570 personas con función basal previa normal en el registro americano USRDS (United States Renal Data System). En este estudio, las personas que tenían cifras de ácido úrico basales en el cuartil más elevado presentaron un riesgo 2,14 veces superior de desarrollar ERC, riesgo que únicamente fue superado por las personas con proteinuria y con obesidad severa³⁶. Sin embargo, en 4 de los 12 estudios recogidos en esta revisión no se pudo demostrar una asociación entre la hiperuricemia y la ERC³⁵. Un estudio reciente que incluyó a 900 adultos donantes de sangre, normotensos, evaluados basalmente y a los 5 años, demostró que el nivel sérico de ácido úrico es un factor independiente de riesgo de disminución de la función renal en personas sanas normotensas³⁷.

En la actualidad existen muy pocos datos que permitan evaluar la eficacia de la reducción de los niveles de ácido úrico en la progresión de la enfermedad renal^{14,38}. En un reciente estudio aleatorizado en 113 pacientes con ERC, el tratamiento con alopurinol durante 2 años fue capaz de reducir la progresión de la ERC sin que se observaran modificaciones ni en la PA ni en la albuminuria. Se apreció una correlación inversa significativa entre los cambios observados en el filtrado glomerular estimado y la reducción en las cifras de ácido úrico, lo que sugiere que este efecto positivo de alopurinol sobre la progresión del daño renal debe de estar mediado por el descenso de la uricemia³⁴. Al disminuir los niveles de ácido úrico, alopurinol podría reducir la presión capilar glomerular modulando el efecto activador del sistema renina-angiotensina producido por la hiperuricemia.

NUEVOS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA Y LA GOTA

Alopurinol fue uno de los últimos fármacos autorizados para el tratamiento de la gota, en el año 1964; desde la aprobación de alopurinol y de benzobromarona, no había aparecido ninguna novedad terapéutica hasta que en 2008 la EMEA (European Medicines Agency) y en 2009 la FDA (Food and Drug Administration) aprobaron febuxostat, un análogo no purínico inhibidor de la xan-

tina oxidasa. A partir de ese momento, se han abierto nuevas expectativas terapéuticas en el tratamiento de la gota³⁹ (tabla 1).

Los nuevos fármacos en el tratamiento de la gota son fundamentalmente de dos tipos: los que reducen los niveles de ácido úrico y los inhibidores de la IL-1, ya que la IL-1 β es una citocina clave en el proceso inflamatorio de la gota.

Entre los fármacos que reducen los niveles de ácido úrico existen dos estrategias terapéuticas: la reducción de la producción de ácido úrico mediante la inhibición de la xantina oxidasa (febuxostat) o mediante una uricasa recombinante pegilada (pegloticasa) y el incremento de la uricosuria para aumentar la excreción renal de ácido úrico (RDEA594, registrado como lesinurad).

Entre los nuevos fármacos en desarrollo del tipo inhibidores de la IL-1 destacan anakinra, rilonacept y canakinumab, aunque todavía no han sido autorizados para la indicación de tratamiento de la gota (tabla 2).

Febuxostat

Febuxostat resulta más eficaz que alopurinol en la reducción de los niveles de ácido úrico, no es un análogo purínico e inhibe selectivamente la xantina oxidasa. Se absorbe en un 85% a la hora de su administración, tiene una vida media de 5-8 horas y es eficaz en una sola toma diaria. Su metabolismo fundamental es hepático y se elimina en un 50% por heces; el otro 50% es excretado en la orina. La dosificación de febuxostat no necesita modificarse en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada⁴⁰⁻⁴⁶ y parece ser una alternativa de mayor eficacia en aquellos pacientes en los que no se consigue normalizar los niveles de ácido úrico con alopurinol.

Pegloticasa

Uricasa es una enzima que convierte el urato en alantoína. Es de 5 a 10 veces más soluble que el urato y se elimina con ma-

yor facilidad. Uricasa no está presente ni en el hombre ni en algunos primates, ya que se perdió mediante una mutación genética en el gen que codifica esta enzima.

Pegloticasa es una uricasa recombinante en mamíferos (porcina) pegilada mediante unión covalente con polietilenglicol. Parece una buena alternativa enzimática al tratamiento convencional reductor de los niveles urato, que suele fracasar en el 3% de los pacientes que padecen gota, y ha sido aprobada por la FDA en septiembre de 2010 para el tratamiento de la gota crónica refractaria al tratamiento convencional⁴⁷⁻⁵¹.

En los estudios doble ciego GOUT1 y GOUT2 (Gout Outcome and Urate Therapy 1 y 2) se observaron 212 pacientes aleatorizados a tratamiento con 8 mg de pegloticasa cada dos semanas (n = 85), cada cuatro semanas (n = 84) o a placebo (n = 43) por vía intravenosa. Aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con pegloticasa lograron una concentración plasmática de ácido úrico < 6 mg/dl durante al menos el 80% del período estudiado. El número medio de articulaciones dolorosas disminuyó significativamente con el tratamiento: -7,4 en el grupo que recibía el medicamento cada dos semanas, -6,1 en el grupo que lo recibía cada cuatro semanas y -1,2 en el grupo placebo. El tratamiento con pegloticasa también se asoció a una reducción más pronunciada de los tofos, mayor capacidad física y mejor calidad de vida^{50,51}.

Como efectos adversos, hay que destacar que las reacciones a la infusión fueron muy frecuentes y constituyeron la mayor causa de retirada del estudio. Además, hasta el 80% de los pacientes sufrieron de ataques agudos de gota debido al rápido descenso de los niveles de ácido úrico. Por ello se recomienda un tratamiento antiinflamatorio agresivo para prevenir los ataques agudos, con colchicina, esteroides o inhibidores de la IL-1.

Además, hasta en un 89% de los pacientes se detectaron anticuerpos antipegloticasa, lo que produjo pérdida de respuesta y aumento del riesgo de reacciones a la infusión.

Tabla 1. Objetivos terapéuticos en la gota

1. Eliminar el depósito de cristales de urato monosódico reduciendo los niveles sanguíneos de ácido úrico por debajo de 6 mg/dl, mediante el uso de inhibidores de la xantina oxidasa o uricosúricos.
2. Tratar precozmente el episodio inflamatorio agudo de la gota mediante antiinflamatorios: colchicina, AINE, esteroides sistémicos o locales.
En desarrollo los inhibidores de la IL-1.
3. Prevenir la aparición de nuevos episodios inflamatorios agudos durante el tratamiento hipouricemiante. Profilaxis con antiinflamatorios: AINE o colchicina.
4. Prevenir el desarrollo de tofos, erosiones óseas y destrucción articular.
5. No existe suficiente consenso científico en la actualidad sobre el tratamiento de la hiperuricemia asintomática.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IL-1: interleucina-1.

Tabla 2. Nuevos fármacos para el tratamiento de la gota

| | | Tipo | Dosificación | Situación |
|---------------------|----------------------------|--|--|--|
| Hipouricemiantes | Febuxostat | Inhibidor de xantina oxidasa | Oral 80-120 mg/día (EMA) | Autorizado para gota (EMA y FDA) |
| | Pegloticasa | Uricasa recombinante pegilada | Intravenoso 4-12 mg cada 2-4 semanas | Autorizado para gota crónica refractaria al tratamiento convencional (FDA) |
| Uricosúrico | RDEA594 (lesinurad) | Uricosúrico. Inhibidor selectivo de URAT-1 | Oral 200-600 mg/día | En desarrollo |
| Inhibidores de IL-1 | Anakinra | Antagonista recombinante del receptor de IL-1 | Subcutáneo 100 mg/día por 3 días en gota aguda | Autorizado para artritis reumatoide |
| | Rilonacept | Receptor soluble de IL-1, fragmento cristalizante. Inhibe IL-1 α e IL-1 β | Subcutáneo 160 mg/semana | Autorizado para el síndrome periódico asociado a criopirina |
| | Canakinumab | Anticuerpo monoclonal humano anti IL-1 β | Subcutáneo. Una dosis | Autorizado para el síndrome periódico asociado a criopirina |

EMA: European Medicines Agency (actual EMA); FDA: Food and Drug Administration; IL-1: interleucina-1.

Pegloticasa podría estar indicada en pacientes con hiperuricemia severa, resistente al tratamiento convencional, con gota tofácea extensa, persistentes ataques de gota y artropatía o intolerancia al tratamiento convencional⁵².

RDEA594 (lesinurad)

En el hombre, la mayor parte del urato filtrado es reabsorbido en el túbulo proximal y únicamente el 10% es excretado en orina. La mayoría de los pacientes con gota tienen una excreción urinaria de ácido úrico ineficiente como mecanismo de la hiperuricemia. El transportador 1, que es un intercambiador de urato y aniones (URAT1), es el principal transportador de ácido úrico de la luz tubular a la célula epitelial proximal y regulador de la excreción urinaria de ácido úrico⁵³. RDEA594 es un inhibidor selectivo del URAT1, actualmente en desarrollo, capaz de normalizar la excreción de ácido úrico en pacientes gotosos. El incremento en la excreción urinaria de ácido úrico modulando la actividad transportadora del URAT1 podría ser un método más fisiológico y apropiado para controlar la hiperuricemia cuando se utiliza solo o en combinación con alopurinol o febuxostat⁵⁴.

En un estudio en fase 2b, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se evaluó la eficacia y seguridad del RDEA594 en 208 pacientes que presentaban hiperuricemia (ácido úrico > 6 mg/dl) a pesar del tratamiento con una dosis estable de alopurinol. El *end point* prima-

rio fue la reducción porcentual de ácido úrico a las 4 semanas de tratamiento asociando de 200 a 600 mg de RDEA594, en comparación con alopurinol solo. Como *end point* secundario, se consideró el porcentaje de pacientes que obtuvieron el objetivo de ácido úrico < 6 mg/dl. Con la dosis más elevada de RDEA594 600 mg, se obtuvo una reducción media de un 30% de los niveles de ácido úrico a las 4 semanas en comparación con un incremento de un 3% en el grupo placebo. El 87% de los pacientes a los que se administraba esta dosis de 600 mg consiguió el objetivo de niveles de ácido úrico < 6 mg/dl⁵⁵.

Inhibidores de la interleucina-1

El inflammasoma NALP3 y la IL-1 β desempeñan un papel crucial en el proceso inflamatorio de la gota. La IL-1 β , citoquina proinflamatoria, es un ligando del receptor de la IL-1 clave en el ataque agudo inflamatorio. Los cristales de urato monosódico son fagocitados por los macrófagos en la articulación, lo que produce ensamblamiento y activación del inflammasoma NALP3, y resulta en la activación de una proteasa que favorece la activación de la IL-1, a partir de la pro-IL-1 β que se segrega desde los macrófagos en forma biológicamente activa⁵⁶. Los macrófagos murinos producen IL-1 β en respuesta al depósito de cristales de urato monosódico⁵⁷; a su vez, la IL-1 β activa otros macrófagos para producir factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-6 y quimioatrayentes de neutrófilos, y así amplificar el proceso inflamatorio.

El tratamiento actual de las crisis agudas de gota consiste en antiinflamatorios no esteroideos, colchicina o esteroides; por ello, el descubrimiento del papel clave que desempeña la IL-1 β en el proceso inflamatorio agudo de la gota en modelos experimentales llevó rápidamente a desarrollar diversos inhibidores de la IL-1 β . En el año 2007 se publicó un estudio piloto con anakinra, antagonista del receptor de la IL-1 que se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide. En 10 pacientes con gota refractaria al tratamiento convencional que recibieron 100 mg de anakinra subcutánea durante tres días se consiguió una respuesta positiva, con resolución de la inflamación en 9 de los 10 pacientes a los tres días del tratamiento⁵⁸.

Riloncept es un receptor soluble de IL-1 unido a la porción Fc o fragmento cristalizante de la inmunoglobulina, que inhibe la IL-1 α y la IL-1 β y que se utiliza en niños con el síndrome autoinflamatorio asociado a criopirina, en el cual la IL-1 juega un importante papel patogénico. En un estudio en fase 2 controlado con placebo, 83 pacientes con dos o más ataques de gota anuales y en tratamiento con alopurinol fueron aleatorizados a recibir tratamiento con 160 mg subcutáneos de riloncept o placebo. A lo largo de un seguimiento de 16 semanas, 41 pacientes en tratamiento con riloncept sufrieron 9 ataques agudos de gota, frente a 39 ataques en los 42 pacientes del grupo placebo ($p = 0,003$). El 48% de los pacientes con placebo presentaron ataques agudos de gota, frente a sólo el 22% de los pacientes tratados con riloncept⁵⁹.

Canakinumab

Canakinumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano anti-IL-1, que tiene una larga vida media de 21 a 28 días; se une selectivamente a la IL-1 β con gran afinidad y previene la unión de la IL-1 β a su receptor IL-1RI. Fue aprobado en 2009 por la FDA para su uso en el síndrome periódico asociado a criopirina. La inhibición selectiva de la IL-1 β permite suprimir el proceso inflamatorio y reducir los síntomas de la artritis gotosa. La administración subcutánea de una dosis de 150 mg de canakinumab ha demostrado ser superior a 40 mg de triamcinolona en pacientes con gota aguda refractaria al tratamiento convencional o intolerantes a colchicina o antiinflamatorios no esteroideos, reduciendo el dolor más rápidamente que triamcinolona, así como el riesgo de nuevos ataques agudos de gota. Únicamente el 3,7% de pacientes tratados con 150 mg de canakinumab presentaron nuevos ataques de gota frente a un 45,4% de los pacientes tratados con 40 mg de triamcinolona ($p = 0,006$)⁶⁰.

Los fármacos inhibidores de la IL-1 ofrecen una perspectiva prometedora en el tratamiento de los ataques agudos de gota refractaria o en pacientes intolerantes al tratamiento convencional, aunque habrá que esperar el resultado de nuevos estudios amplios con riloncept y canakinumab en el tratamiento de la gota aguda y su profilaxis. Por otra parte, estos fármacos son presumiblemente muy caros y deberían reservarse para

aquellos pacientes con gota refractaria al tratamiento convencional o con contraindicación para la utilización de antiinflamatorios no esteroideos, colchicina o esteroides. Quizá podría beneficiarse de estos fármacos la población de pacientes con ERC, ya que no suelen tolerar los antiinflamatorios no esteroideos ni la colchicina.

Conflictos de interés

Los autores declaran que han participado como ponentes en el simposio «Avances en el tratamiento de la gota en pacientes con insuficiencia renal», patrocinado por Menarini.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther* 2006;8:S2.
2. Roddy E, Zhang W, Doherty M. The changing epidemiology of gout. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:443-9.
3. Mahomed FA. On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *Lancet* 1879;113:399-401.
4. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987;82(3):421-6.
5. Martinon F, Glimcher LH. Gout: new insights into an old disease. *J Clin Invest* 2006;116(8):2073-5.
6. Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:232-41.
7. Cayley WE Jr. Gout. *BMJ* 2010;341:c6155.
8. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med* 1966;275:457-64.
9. Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1951;34:1421-31.
10. Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007;115:2526-32.
11. Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001;87:1411-4.
12. Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998;29:635-9.
13. Schretlen DJ, Inscore AB, Vannorsdall TD, Kraut M, Pearson GD, Gordon B, et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology* 2007;69:1418-23.
14. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006;47:51-9.
15. Berbari AE. The role of uric acid in hypertension, cardiovascular events and chronic kidney disease. *European Society of Hypertension. Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management* 2010;11:n.º 49.

16. Talaat KM, el-Sheikh AR. The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007;27:435-40.
17. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811-21.
18. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005;67:1739-42.
19. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282:F991-7.
20. Alper AB Jr, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005;45:34-8.
21. Dyer AR, Liu K, Walsh M, Kiefe C, Jacobs DR Jr, Bild DE. Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: the CARDIA study. *J Hum Hypertens* 1999;13:13-21.
22. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:287-92.
23. Krishnan E, Kwoh CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007;49:298-303.
24. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003;42:474-80.
25. Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, Evans GW, Nieto FJ, Wagenknecht LE, et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension* 2006;48:1037-42.
26. Nagahama K, Inoue T, Iseki K, Touma T, Kinjo K, Ohya Y, et al. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2004;27:835-41.
27. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol* 2003;18:523-30.
28. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, Sparrow D, Vokonas PS, Gaziano M, et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension* 2006;48:1031-6.
29. Shankar A, Klein R, Klein BE, Nieto FJ. The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension: population-based cohort study. *J Hum Hypertens* 2006;20:937-45.
30. Sundström J, Sullivan L, D'Astino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of serum uric acid to longitudinal bloodpressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005;45:28-33.
31. Feig DI, Soletsky RN, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure in adolescents with newly diagnosed essential hypertension. A randomized trial. *JAMA* 2008;300:924-32.
32. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2000;283(18):2404-10.
33. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131:7-13.
34. Goicoechea M, García de Vinuesa S, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1388-93.
35. Feig DI. Uric acid: a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18(6):526-30.
36. Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med* 2009;169:342-50.
37. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, Saronio P, Esposito A, Timio M. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis* 2010;56(2):264-72.
38. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, Isik B, Turgut F, Bavbek N, et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal function. *Int Urol Nephrol* 2007;39:1227-33.
39. Burns CM, Wortmann RL. Gout therapeutics: new drugs for an old disease. *Lancet* 2011;377(9760):165-77.
40. Okamoto K, Eger BT, Nishino T, Kondo S, Pai EF, Nishino T. An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase. Crystal structure of the enzyme-inhibitor complex and mechanism of inhibition. *J Biol Chem* 2003;278:1848-55.
41. Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, Zhao L, Kasahara Y, Kondo S, et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. *Life Sci* 2005;76:1835-47.
42. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, Streit J, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel group trial. *Arthritis Rheum* 2008;59:1540-48.
43. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. 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.
44. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA, Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:188-94.
45. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, Lloyd L, Lademacher C. Clinical efficacy and safety of successful long-term urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol* 2009;36:1273-82.
46. European Medicines Agency. CHMP assessment report for Adenuric. 2008. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/adenuric/H-777-en6.pdf> [Accessed: Feb 1, 2010].
47. Terkeltaub R. Learning how and when to employ uricase as bridge therapy in refractory gout. *J Rheumatol* 2007;34:1955-8.
48. Sherman MR, Saifer MGP, Pérez-Ruiz F. PEG-uricase in the management of treatment-resistant gout and hyperuricemia. *Adv Drug Deliv Rev* 2008;60:59-68.
49. Sundry JS, Ganson NJ, Kelly SJ, Scarlett EL, Rehrig CD, Huang W, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous PE-

- Glylated recombinant mammalian urate oxidase in patients with refractory gout. *Arthritis Rheum* 2007;56:1021-28.
50. Ganson NJ, Kelly SJ, Scarlett E, Sundy JS, Hershfield MS. Control of hyperuricemia in subjects with refractory gout, and induction of pegloticase (PGL) therapy: pooled results from GOUT1 and GOUT2, PGL phase 3 randomized, double blind, placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2008;58:S176.
51. Sundy JS, Baraf HS, Yood RA, Edwards NL, Gutierrez-Urena SR, Treadwell EL, et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA* 2011;306(7):711-20.
52. Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC 3rd, Basile J, Bass L, Cole B, et al. European League Against Rheumatism. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgrad Med* 2011;123(6 Suppl 1):3-36.
53. Simkin PA. New standards for uric acid excretion: evidence for an inducible transporter. *Arthritis Rheum* 2003;49:735-36.
54. Endou H, Anzai N. Urate transport across the apical membrane of renal proximal tubules. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008;27:578-84.
55. Perez-Ruiz F, et al. Efficacy and safety of lesinurad (RDEA594), a novel uricosuric agent, given in combination with allopurinol-refractory gout patients: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2B study. *EULAR* 2011; Abstract OOP0111.
56. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystal activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440:237-41.
57. Di Giovine FS, Malawista SE, Nuki G, Duff GW. Interleukin 1 (IL 1) as a mediator of crystal arthritis. Stimulation of T cell and synovial fibroblast mitogenesis by urate crystal-induced IL-1. *J Immunol* 1987;138(10):3213-8.
58. So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R28.
59. Schumacher HR Jr, Sundy JS, Terkeltaub R, Knapp HR, Mellis SJ, Stahl N, et al. 0619 Study Group. Rilonacept (interleukin-1 trap) in the prevention of acute gout flares during initiation of urate-lowering therapy: Results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2012;64(3):876-84.
60. So A, De Meulemeester M, Pikhak A, Yücel AE, Richard D, Murphy V, et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2010;62:3064-76.