



Investigación original

Estudio de utilización de fármacos antigotosos en población colombiana, 2016



Manuel E. Machado-Duque^{a,b}, María Camila Montes-Montoya^b,
Laura Sofía Serna-Echeverri^a, Santiago Manrique-Castaño^a
y Jorge Enrique Machado-Alba^{a,*}

^a Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia

^b Biomedicina, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Pereira, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de febrero de 2020

Aceptado el 27 de mayo de 2020

On-line el 24 de julio de 2020

Palabras clave:

Gota

Supresores de la gota

Alopurinol

Colchicina

Farmacoepidemiología

R E S U M E N

Objetivo: Identificar las características clínicas de los pacientes con gota y la forma de utilización de los medicamentos antigotosos en Colombia.

Métodos: Estudio de corte transversal en el que se analizaron 310 historias clínicas de pacientes atendidos en el último trimestre del 2016 y que recibieron un medicamento antigotoso. Se identificaron variables sociodemográficas, clínicas, farmacológicas, comorbilidades y paraclínicas. Para cada medicamento antigotoso se determinó si el uso fue según las recomendaciones aprobadas por la Federal Drug Administration (FDA). Se realizaron análisis descriptivos, bivariados y multivariados.

Resultados: Se evaluaron pacientes de 14 diferentes ciudades de Colombia, con un predominio masculino del 70,3% ($n = 218$) y una mediana de edad de 64 años (RIC: 26-94 años). El antigotoso más frecuentemente utilizado fue alopurinol ($n = 255$; 82,3%), seguido de colchicina ($n = 54$; 17,4%). Los diagnósticos hallados como indicación fueron: hiperuricemia ($n = 181$; 58,4%), gota ($n = 34$; 11%), artritis gotosa ($n = 28$; 9%). El 74,5% ($n = 231$) de las prescripciones tenía un uso aprobado según la FDA, especialmente alopurinol en el manejo de gota e hiperuricemias, mientras que colchicina se encontró siendo utilizada en indicaciones no aprobadas ($n = 44$; 81,4%). Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (68,4%) y dislipidemia (55,8%).

Conclusiones: Los pacientes con gota en tratamiento farmacológico tienen una elevada frecuencia de comorbilidades cardiovasculares, y están siendo tratados con alopurinol para la prevención a largo plazo, mientras que una menor proporción recibe colchicina que comúnmente es utilizada para indicaciones no aprobadas por las agencias reguladoras.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: machado@utp.edu.co (J.E. Machado-Alba).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.05.020>

0121-8123/© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Patterns of anti-gout drug use in a Colombian population: 2016

A B S T R A C T

Keywords:
Gout
Gout suppressants
Allopurinol
Colchicine
Pharmaco-epidemiology

Objective: To identify the clinical characteristics of patients with gout, and the prescription patterns of anti-gout medications in Colombia.

Methods: Cross-sectional study, that analysed the data from 310 medical records of patients treated in the last quarter of 2016, and who received an anti-gout medication. Sociodemographic, clinical, pharmacological, comorbidities, and paraclinical variables were identified. For each anti-gout drug used, it was determined whether the use was in accordance with Federal Drug Administration (FDA) approved recommendations. Descriptive, bivariate and multivariate analyses were performed.

Results: Patients from 14 different cities in Colombia were evaluated, with a male predominance of 70.3% (n = 218) and a median age of 64 years (RIC: 26-94 years). The most frequently used anti-gout medication was allopurinol (n = 255; 82.3%), followed by colchicine (n = 54; 17.4%). The main diagnoses found as an indication were: hyperuricaemia (n = 181, 58.4%), gout (n = 34; 11.0%), and gouty arthritis (n = 28; 9.0%). Almost three-quarters (74.5%; n = 231) of the prescriptions had an approved use according to the FDA, especially allopurinol in the management of gout and hyperuricaemia, while colchicine was found to be used in unapproved indications (n = 44, 81.4%). The most frequent comorbidities were hypertension (68.4%) and dyslipidaemia (55.8%).

Conclusions: Patients with gout who are under pharmacological treatment have a high frequency of cardiovascular comorbidities. They were being treated with allopurinol for long-term prevention, while a smaller proportion received colchicine, which is often used for indications not approved by regulatory agencies.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.
All rights reserved.

Introducción

La gota es una enfermedad crónica por depósito de cristales de urato monosódico, los cuales se forman debido a su presencia en concentraciones elevadas¹. Tiene una frecuencia estimada del 4% de los adultos en los Estados Unidos, siendo más común en hombres de edad avanzada, con un pico a los 70 años¹⁻⁵, y en pacientes con comorbilidades como hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, obesidad, diabetes mellitus e historia de infarto de miocardio y de enfermedad cerebrovascular^{1,4,6-9}.

Para el manejo de la gota se tiene como principio un rápido tratamiento del episodio agudo y un efectivo manejo a largo plazo¹⁰⁻¹². Los episodios agudos requieren un control de la respuesta inflamatoria, por lo que las guías del American College of Rheumatologist recomiendan iniciar en las primeras 36 h algún antiinflamatorio no esteroideo y colchicina (hasta la resolución completa del ataque de gota) o corticosteroides¹¹.

El control de la hiperuricemia a largo plazo busca prevenir las complicaciones y la progresión de la enfermedad en pacientes con gota recurrente (más de un episodio al año), tofos, enfermedad renal crónica asociada estadio 2 o más y urolitiasis, y se hace con inhibidores de la xantina oxidasa como allopurinol o febuxostat, los cuales no se recomiendan en pacientes con hiperuricemia asintomática^{8,10,12-17}.

En la actualidad, en Colombia no se tiene conocimiento del uso en la vida real de los medicamentos antigotosos,

ni una descripción de los pacientes con diagnóstico de gota que se encuentran en tratamiento de control a largo plazo. Por consiguiente, es pertinente el desarrollo de un estudio observacional que permita plantear bases acerca de sus características clínicas y la forma de utilización de estos medicamentos en el país.

Metodología

Estudio retrospectivo de corte transversal en el que se analizaron historias clínicas de pacientes mayores de 14 años, de cualquier sexo, afiliados a un asegurador del régimen contributivo del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia, atendidos en consulta médica entre el 1 de octubre y el 31 de diciembre de 2016, a quienes se les prescribió algún medicamento antigotoso.

Se encontró una población total con prescripción de antigotosos en el trimestre seleccionado de 5.055 pacientes, y se realizó un muestreo aleatorio simple con un error permisible del 5% y poder del 80%, lo que arrojó finalmente 310 pacientes por evaluar.

Se revisó la historia clínica de la atención de cada uno de los pacientes incluidos, buscando identificar las variables de interés, y se tuvieron en cuenta los siguientes grupos de variables:

- Sociodemográficas: edad, género, ciudad de residencia, peso (kilogramos) e índice de masa corporal.

Tabla 1 – Frecuencia de uso de medicamentos antigotosos en una muestra de 310 pacientes afiliados al Sistema de Salud de Colombia

	n = 310	%	Dosis promedio (mg/día)	nDDD	Mediana de duración de terapia (días)
Medicamento antigotoso					
Alopurinol	255	82,3		0,41	
Colchicina	54	17,4	0,6	0,6	198,5
Febuxostat	1	0,3	80	1,0	90
Segundo medicamento antigotoso (terapia combinada)					
Alopurinol	2	3,8	300	0,75	1.414,5
Colchicina	50	96,2	0,8	0,8	392

nDDD: relación entre la dosis diaria definida y la dosis utilizada.

- Clínicas: diagnóstico clínico por el cual recibe el antigotoso, fecha de diagnóstico, tiempo de uso del antigotoso (días).
- Farmacológicas: se clasificó el medicamento antigotoso utilizado, el intervalo de dosificación, la duración de uso (se identificó el momento desde la primera prescripción en la historia clínica del paciente seleccionado y se obtuvo el tiempo de uso en días del medicamento de manera continua).
- Comorbilidades: a) diabetes mellitus; b) hipertensión arterial; c) arritmias cardíacas; d) enfermedad cardíaca isquémica; e) enfermedad cerebrovascular; f) dislipidemia; g) enfermedad arterial periférica; h) tabaquismo; i) otras enfermedades reumáticas.
- Paraclínicos: valor sérico de ácido úrico; hemograma, proteína C reactiva, tensión arterial y glucemias. Se determinó si el medicamento se estaba o no utilizando en indicaciones aprobadas por la Federal Drugs Administration (FDA) a partir de las historias clínicas, así:
- Alopurinol: para prevención y manejo crónico de la gota, la hiperuricemia secundaria a tumores o leucemia y la prevención de cálculos recurrentes de oxalato de calcio.
- Febuxostat: para el manejo crónico de la hiperuricemia en pacientes con gota.
- Colchicina: manejo y prevención de los episodios agudos de gota, tratamiento de fiebre familiar mediterránea. Usos no aprobados: cirrosis biliar primaria, pericarditis.

Los datos se analizaron en SPSS versión 23.0 (IBM EE. UU.). Se establecieron medias y medianas para variables cuantitativas, así como frecuencias y proporciones para las categóricas. Se utilizó la prueba de χ^2 para la comparación de variables categóricas. Se aplicó un modelo de regresión logística binaria para determinar las variables que se asociaran con el empleo de los antigotosos en indicaciones no aprobadas por FDA. Se estableció como nivel de significación estadística una $p < 0,05$.

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira, en la categoría de investigación sin riesgo, respetando los principios establecidos por la Declaración de Helsinki. En ningún caso se utilizaron datos personales de los pacientes.

Resultados

Se evaluaron 310 historias clínicas de pacientes a los que se les prescribieron medicamentos antigotosos en el periodo esta-

blecido, de los cuales el 70,3% ($n = 218$) eran hombres, con una mediana de edad de 64 años (RIC: 26-94 años) y una media de índice de masa corporal de $27,8 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$.

El estudio incluyó a pacientes de 14 ciudades de Colombia, principalmente en Bogotá (37,4%; $n = 116$), Medellín (21,3%; $n = 66$) y Bucaramanga (8,4%; $n = 26$).

Uso de medicamentos antigotosos

El 81,6% ($n = 253$) de las prescripciones fue hecho por médicos generales, siendo alopurinol (82,3%) el más usado; además, se encontró formulación de terapia combinada con más de un antigotoso en 52 casos (16,8%). En la tabla 1 se encuentran los medicamentos prescritos para el manejo de la gota con sus dosis. La mediana del tiempo de uso de estos medicamentos fue de 394 días, considerando el registro inicial que tenían en la historia clínica hasta el momento de su revisión (RIC: 92-1.039 días).

Las indicaciones más comunes para las que estaban siendo utilizados fueron hiperuricemia sin signos de artritis inflamatoria y enfermedad tofácea ($n = 181$; 58,4%), gota ($n = 34$; 11%), artritis gotosa ($n = 28$; 9%), no reporta ($n = 22$; 7,1%), artrosis ($n = 14$; 4,5%), dolor en articulación ($n = 14$; 4,5%), problemas cardiovasculares ($n = 10$; 3,2%) y urolitiasis ($n = 7$; 2,3%).

El 74,5% ($n = 231$) de todas las prescripciones tenía un uso aprobado según la FDA, especialmente el alopurinol en el manejo de gota e hiperuricemias (86,3% de usos según indicaciones aprobadas). La colchicina se estaba utilizando en particular en otras indicaciones no aprobadas, como dolores e inflamación en el 81,5% ($n = 44$) de los casos.

Se encontró que el 95,5% ($n = 296$) de los pacientes cursaba con algunas comorbilidades, siendo las más frecuentes hipertensión arterial y dislipidemia (tabla 2). La mediana de los valores de ácido úrico en sangre y de los últimos paraclínicos encontrados en los registros de los pacientes se pueden observar en la tabla 2.

Análisis multivariado

La regresión logística que analizó las variables asociadas con el uso de antigotosos en indicaciones no aprobadas (*off-label*) fue ajustada por edad, sexo y aquellas variables con significación en los análisis bivariados, y se halló que la colchicina tenía mayor probabilidad de ser utilizada en indicaciones no aprobadas (OR:35; IC95%: 14,29-85,79; $p < 0,001$), mientras que

Tabla 2 – Variables relacionadas con comorbilidades, estilos de vida y exámenes paraclínicos en pacientes tratados con medicamentos para la gota afiliados al Sistema de Salud de Colombia

	Frecuencia n = 310	%
Comorbilidad		
Hipertensión	212	68,4
Dislipidemia	173	55,8
Enfermedad renal crónica	108	34,8
Diabetes mellitus	96	31
Hipotiroidismo	28	9
Enfermedad cardíaca isquémica	23	7,4
Arritmias cardíacas	19	6,1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	18	5,8
Enfermedad cerebrovascular	13	4,2
Enfermedad arterial periférica	9	2,9
Estilos de vida		
Tabaquismo activo	96	31
Obesidad ($\text{IMC} \geq 30$) (kg/m^2)	33	9
Paraclínicos^a (mediana; RIC)^c		
Ácido úrico(mg/dL)	7,3	6,1-9
Proteína C reactiva (m/L)	3,5	2,6-8,8
Glucemia (mg/dL)	97	88-105
Hemoglobina (mg/dL)	13,1	11,7-14,9
Recuento total leucocitos	6.922	4.827-9.055
Recuento total plaquetas	228.500	186.175-287.000
Presión arterial sistólica (mmHg)	120	110-125
Presión arterial diastólica (mmHg)	70	70-80

IMC: índice de masa corporal; RIC: rango intercuartílico.

^a Últimos paraclínicos reportados en la historia clínica.

ser tratado en la ciudad de Bogotá (OR:0,43; IC95%: 0,19-0,92; p=0,031) se asoció con una menor probabilidad de utilizarlos fuera de las recomendaciones.

Discusión

Fue posible identificar los patrones de prescripción de medicamentos antigotosos en un grupo de pacientes de Colombia, con las indicaciones para las cuales están siendo utilizados, lo que servirá como línea de base para posteriores estudios y posibles intervenciones que busquen mejorar y racionalizar la formulación de este grupo de fármacos.

El predominio de pacientes de sexo masculino, adultos mayores de 60 años y con múltiples comorbilidades, especialmente sobrepeso, hipertensión y dislipidemias, coincide con estudios realizados en diferentes países^{1,3}. Estas comorbilidades son de especial interés por las implicaciones que pueden traer sobre el riesgo cardiovascular y el aumento en la mortalidad de los pacientes con gota, y merecen una atención dirigida a reducirla¹⁸. Dado que existe evidencia de que los pacientes con altos niveles de ácido úrico tienen peores desenlaces cardiovasculares, basados en el proceso inflamatorio propio de la gota, que se suma al mayor riesgo cardiovascular de este grupo

de pacientes, es necesario que se haga un muy buen manejo de los niveles de ácido úrico, de estilos de vida saludables y de la medicación necesaria para sus otras morbilidades^{19,20}.

El medicamento más utilizado en este grupo de pacientes fue el allopurinol, principalmente en el control de la hiperuricemia asociada a la gota. Se debe resaltar, sin embargo, que la mediana del ácido úrico fue de 7,3 mg/dL, un valor que se encuentra por encima de la meta de menos de 6 mg/dL definida en varias guías de práctica clínica^{11,21}, lo cual implica una falta de control adecuado y la necesidad de optimizar el tratamiento para alcanzar los objetivos terapéuticos, teniendo en cuenta los riesgos inherentes al uso de allopurinol como agranulocitosis y reacciones de hipersensibilidad²².

Al evaluar el uso de los antigotosos se halló que, de manera global, el 74,5% (n=231) de las prescripciones tenía un uso aprobado por la FDA. Si se contrasta además con los resultados del análisis multivariado, es más probable que la colchicina se utilice en indicaciones no aprobadas: en casi la totalidad de los casos se encontraron indicaciones para dolor agudo o hiperuricemia crónica (uso en períodos de tiempo prolongados, mediana de uso de 198 días), lo cual se aparta de lo recomendado, que es utilizar en gota exclusivamente durante el episodio inflamatorio agudo^{12,21}. Se debe considerar que el uso inadecuado de colchicina puede poner a los pacientes en riesgo de reacciones adversas graves, como agranulocitosis, anemia aplásica y neuropatías^{22,23}. Por lo anterior, a partir de la identificación de este problema relacionado con el uso de los medicamentos, se crea una oportunidad para intervenir y optimizar la terapia de manejo de la gota.

Como limitaciones del estudio se reconocen las propias de estudios observacionales, cuyos datos son obtenidos a partir de las historias clínicas, así como la posible falta de información consignada en tales registros por parte de los médicos tratantes, que puede incluir el diagnóstico clínico, el estado de la enfermedad y todos los medicamentos prescritos. Sin embargo, se reconocen fortalezas, como la rigurosidad en la búsqueda de la información, el registro completo de la dispensación y la entrega de los fármacos antigotosos.

Se puede concluir que los pacientes con gota en Colombia son principalmente adultos mayores, de sexo masculino, con sobrepeso, que concomitantemente padecen hipertensión arterial y dislipidemia, y están siendo tratados con allopurinol para la prevención a largo plazo, mientras que una menor proporción recibe colchicina que con frecuencia es utilizada para indicaciones no aprobadas por las agencias reguladoras. Además, la mediana de ácido úrico de estos pacientes muestra que no están siendo controlados, por lo que se requieren estudios que ayuden a establecer la efectividad, la seguridad y la adherencia al tratamiento, así como una estimación de su riesgo cardiovascular.

Financiación

Esta investigación no recibió ninguna fuente de financiación.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Agradecimientos

A Soffy López por su apoyo en la generación de la base de datos inicial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016;388:2039-52, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00346-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00346-9).
2. Harrold LR, Yood RA, Mikuls TR, Andrade SE, Davis J, Fuller J, et al. Sex differences in gout epidemiology: Evaluation and treatment. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1368-72, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.051649>.
3. Kim SC, Schmidt BM, Franklin JM, Liu J, Solomon DH, Schneeweiss S. Clinical and health care use characteristics of patients newly starting allopurinol, febuxostat, and colchicine for the treatment of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:2008-14, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22067>.
4. Krishnan E, Liennesch D, Kwoh CK. Gout in ambulatory care settings in the United States. *J Rheumatol*. 2008;35:498-501.
5. Loikas D, Wettermark B, von Euler M, Bergman U, Schenck-Gustafsson K. Differences in drug utilisation between men and women: A cross-sectional analysis of all dispensed drugs in Sweden. *BMJ Open*. 2013;3:e002378, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002378>.
6. Chung Y, Lu CY, Graham GG, Mant A, Day RO. Utilization of allopurinol in the Australian community. *Intern Med J*. 2008;38:388-95, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-5994.2008.01641.x>.
7. Roddy E, Mallen CD, Hider SL, Jordan KP. Prescription and comorbidity screening following consultation for acute gout in primary care. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:105-11, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep332>.
8. Smith P, Karlson N, Nair BR. Quality use of allopurinol in the elderly. *J Qual Clin Pract*. 2000;20:42-3, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1762.2000.00353.x>.
9. Wu EQ, Forsythe A, Guerin A, Yu AP, Latremouille-Viau D, Tsaneva M. Comorbidity burden, healthcare resource utilization, and costs in chronic gout patients refractory to conventional urate-lowering therapy. *Am J Ther*. 2012;19:e157-66, <http://dx.doi.org/10.1097/MJT.0b013e31820543c5>.
10. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1431-46, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21772>.
11. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1447-61, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21773>.
12. Khanna PP, Gladue HS, Singh MK, Fitzgerald JD, Bae S, Prakash S, et al. Treatment of acute gout: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:31-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.02.003>.
13. Athisakul S, Wangkaew S, Louthrenoo W. Inappropriate prescription of allopurinol in a teaching hospital. *J Med Assoc Thai*. 2007;90:889-94.
14. Becker MA, Fitz-Patrick D, Choi HK, Dalbeth N, Storgard C, Cravets M, et al. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The LASSO study. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45:174-83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.05.005>.
15. Cheng CL, Chao PH, Hsu JC, Weng MM, On AW, Yang YH. Utilization patterns of antihyperuricemic agents following safety announcement on allopurinol and benzbromarone by Taiwan Food and Drug Administration. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23:309-13, <http://dx.doi.org/10.1002/pds.3550>.
16. Lipworth W, Kerridge I, Brett J, Day R. How clinical and research failures lead to suboptimal prescribing: The example of chronic gout. *BMJ*. 2011;343:d7459, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d7459>.
17. Wang L, Sawhney M, Zhao Y, Carpio GR, Fonseca V, Shi L. Association between colchicine and risk of diabetes among the veterans affairs population with gout. *Clin Ther*. 2015;37:1206-15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.03.010>.
18. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, Grandits G, Kuller LH. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med*. 2008;168:1104-10, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.168.10.1104>.
19. Pagidipati NJ, Clare RM, Keenan RT, Chiswell K, Roe MT, Hess CN. Association of gout with long-term cardiovascular outcomes among patients with obstructive coronary artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009328, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.118.009328>.
20. Stamp LK, Frampton C, Drake J, Doughty RN, Troughton RW, Richards AM. Associations of gout and baseline serum urate level with cardiovascular outcomes: Analysis of the coronary disease cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1733-8, <http://dx.doi.org/10.1002/art.41007>.
21. Shekelle PG, Newberry SJ, Fitzgerald JD, Motala A, O'Hanlon CE, Tariq A, et al. Management of gout: A systematic review in support of an American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166:37-51, <http://dx.doi.org/10.7326/M16-0461>.
22. American Pharmacist Association. Drug information handbook with international trade names index: Adapted from the drug information handbook. 27th ed. with Canadian and Multinational Drug Monographs: Wolters Kluwer; 2018.
23. Todd BA, Billups SJ, Delate T, Carty KE, Kauffman AB, Rawlings JE, et al. Assessment of the association between colchicine therapy and serious adverse events. *Pharmacotherapy*. 2012;32:974-80, <http://dx.doi.org/10.1002/phar.1125>.