



*UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ*

*Facultad de Medicina*

*Departamento de Medicina Clínica*

**SEVERIDAD DE ATEROESCLEROSIS CORONARIA EN PACIENTES CON  
HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA: ESTUDIO DIFERENCIAL MEDIANTE LA  
VISUALIZACIÓN DE CRISTALES DE URATO MONOSÓDICO**

**TESIS DOCTORAL:**

D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Amparo Quintanilla Tello

**DIRECTOR DE TESIS:**

Dr. Juan Miguel Ruiz Nodar

Dra. Paloma Vela Casasempere

**Alicante, 2015**



***A mi familia.***

## **AGRADECIMIENTOS.**

Gracias en primer lugar **al Dr. Ruiz Nodar**, por creer en nuestro proyecto desde el primer momento, por su implicación, dedicación y entrega al hasta entonces desconocido (para ambos) mundo de la hiperuricemia y los cristales y, sobre todo, por haber conseguido sacar gracias a sus expertos consejos lo mejor de mí.

Después de todo este tiempo trabajando juntos y en el que me has formado como persona y como cardióloga, no tenía ninguna duda de que eras el más idóneo para liderar esta aventura.

**A la Dra. Vela**, por su entusiasmo y disponibilidad desde el primer momento en que le propuse este trabajo, y por sus relevantes aportaciones al mismo.

Gracias **a Nin**, porque sin él este reto no hubiera sido posible, por su apoyo incondicional, su paciencia y comprensión en los buenos y malos momentos. Has renunciado a tu tiempo por cumplir mi sueño, tu sacrificio y motivación me han inspirado para ser mucho mejor. Esta tesis tiene mucho de ti.

No tengo palabras que puedan describir el profundo agradecimiento **a mi familia**, el pilar fundamental de lo que soy. Gracias a **mi hermana**, por haber sido el mejor ejemplo de hermana mayor y a **mis padres**, por su cariño y apoyo desde la distancia, por los valores y principios transmitidos desde la infancia, y por enseñarme que el duro esfuerzo siempre tiene su recompensa. Por soportar todo este tiempo lejos de ellos y por ayudarme a que este momento llegara.

Gracias **a mis antiguos compañeros de residencia**, y sobre todo amigos, por los inolvidables momentos compartidos y por la gran amistad que nos sigue uniendo después del paso de los años.

**Al resto de amigos/as**, a los que también he renunciado en este duro año, pero a los que no he dejado de sentir cerca.

Y por último, sin ser por ello menos importantes, gracias **a mis compañeros de trabajo**, porque sin su ayuda y total disponibilidad, no habría podido llevar a cabo esta tesis.

Y a Dios, por el camino recorrido y las personas que me ha puesto en él...

# INDICE

## ABREVIATURAS

## LISTA DE TABLAS

## LISTA DE FIGURAS

## RESUMEN

### I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL

- I.1. Relevancia de la enfermedad cardiovascular
- I.2. Definición y clasificación de síndrome coronario agudo
- I.3. Fisiopatología de la enfermedad coronaria
- I.4. Valoración del riesgo cardiovascular global
  - I.4.a. Factores de riesgo clásicos
  - I.4.b. Papel de la Hiperuricemia y Gota
- I.5. Efecto cardiovascular de la inflamación asociada al depósito de cristales de urato monosódico

### II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

### III. OBJETIVOS

- III.1. Objetivo general
- III.2. Objetivos específicos
  - III.2.a. Objetivo primario
  - III.2.b. Objetivos secundarios

## IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV.1 Diseño del estudio

IV.2. Población de estudio

IV.3. Criterios de inclusión

IV.4. Criterios de exclusión

IV.5. Recogida de variables

IV.5. a. Variables principales

- Severidad de calcificación coronaria
- Número de vasos coronarios afectados
- Número de lesiones coronarias significativas

IV.5. b. Variables secundarias

- Variables demográficas
- Variables clínicas
  - Factores de riesgo cardiovascular
  - Enfermedad cardiovascular previa
  - Tratamiento médico al ingreso
  - Evento coronario actual
    - Clasificación de evento coronario
    - Tipo de revascularización coronaria
    - Cuantificación de riesgo
      - Escalas de riesgo TIMI y GRACE
- Variables ecocardiográficas
  - Fracción de Eyección VI
  - Hipertrofia ventricular izquierda
  - Disfunción diastólica

- Valvulopatias
- Variables ecográficas articulares
- Variables analíticas

IV.6. Manejo clínico de los pacientes

IV.7. Seguimiento clínico

IV.8. Análisis estadístico

## **V. RESULTADOS**

V.1. Características generales de los pacientes incluidos

V.1.a. Variables clínicas

V.1.b. Variables ecocardiográficas

V.1.c. Variables angiográficas

- Variable angiográfica principal
- Variables angiográficas secundarias

V.2. Resultados de ecografía articular e identificación de cristales

V.3. Comparación por subgrupos entre pacientes con normo e hiperuricemia e identificación de cristales de urato monosódico en éstos últimos.

V.3.a. Variables clínicas

V.3.b. Variables ecocardiográficas

V.3.c. Variables angiográficas

- Variable angiográfica principal
- Variables angiográficas secundarias

V.4. Seguimiento y comparación por subgrupos

## **VI. DISCUSIÓN**

VI.1. Principales hallazgos

VI.2. Inflamación, cristales y aterosclerosis

VI.3. Impacto de la calcificación vascular

VI.4. Relación entre calcificación vascular e inflamación

VI.5. Evaluación de la calcificación coronaria

VI.6. Evaluación de las características ecocardiográficas según los niveles de uricemia

VI.7. Fortalezas y limitaciones

VI.7.1. Fortalezas

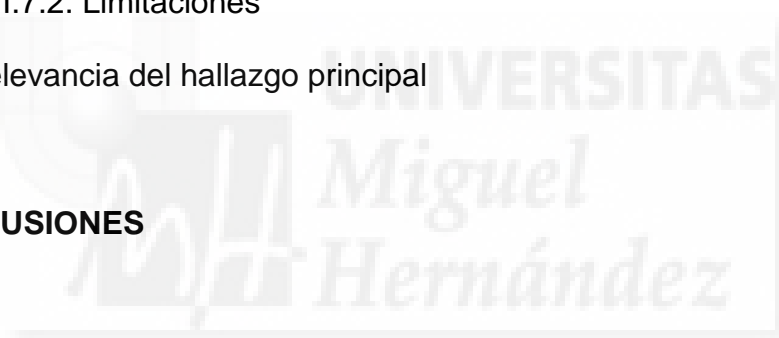
VI.7.2. Limitaciones

VI.8. Relevancia del hallazgo principal

## **VII. CONCLUSIONES**

## **VIII. ASPECTOS ÉTICOS**

## **IX. BIBLIOGRAFIA**



## **X. ANEXOS**

- I.** Anexo 1: Aprobación por el comité ético de investigación clínica del Hospital General Universitario de Elda.
  
- II.** Anexo 2: Hoja de recogida de datos de variables cardiológicas
  
- III.** Anexo 3: Hoja de recogida de datos de variables reumatológicas
  
- IV.** Anexo 4: Hoja de información al paciente y consentimiento informado
  
- V.** Anexo 5: Comunicaciones a congresos





## **ABREVIATURAS:**

AAS: Ácido acetilsalicílico

ACTP: Angioplastia transluminal percutánea

ACV: Accidente cerebrovascular

AI: Angina Inestable

AR: Artritis reumatoide

ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II

AU: Ácido úrico

BBloq: Betabloqueantes

BCRIHH: Bloqueo completo de rama izquierda haz de His

CAA: Calcio antagonistas

CABG: Cirugía de derivación aorto coronaria

CIC: Cardiopatía isquémica crónica

CK: Creatin-quinasa

CICr: Aclaramiento de Creatinina

CNG: Coronariografía

Col T: Colesterol total

Cr: Creatinina

CV: Cardiovascular

DC: Célula dendrítica

DD: Disfunción diastólica

DLP: Dislipemia

DM: Diabetes Mellitus

DTI: Doppler tisular

EA: Espondilitis anquilosante

EAC: Enfermedad Cerebrovascular

EAO: Estenosis aórtica

EAP: Edema agudo de pulmón

EC: Enfermedad coronaria

ECG: Electrocardiograma

ECV: Enfermedad cardiovascular

ETT: Ecocardiografía transtorácica

EVP: Enfermedad vascular periférica

FA: Fibrilación auricular

FE: Fracción de eyección

GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events

HBA1c: Hemoglobina glicosilada

HTA: Hipertensión arterial

HU: Hiperuricemia

HUA: Hiperuricemia asintomática

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda

IAM: Infarto agudo de miocardio

IC: Intervalo de confianza

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva

IECAS: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IM: Insuficiencia mitral

IMC: Índice masa corporal

KK: Killip y Kimball

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

LES: Lupus eritematoso sistémico

MTFs: Metatarsfalángicas

NACOs: Nuevos anticoagulantes orales

OR: Odds ratio

PVC: Presión venosa central

RI: Resistencia a la insulina

SCA: Síndrome coronario agudo

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

SM: Síndrome metabólico

TAC: Tomografía axial computerizada

TCI: Tronco coronario izquierdo

TDE: Tiempo de deceleración

TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

TRIV: Tiempo de relajación isovolumétrica

TG: Triglicéridos

Tnl: Troponina I

UMS: Urato monosódico

| <b>LISTA DE TABLAS</b> |                                                                                                                                                        | <u>Pág.</u> |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Tabla 1                | Características de los pacientes incluidos. Diferencias por subgrupos basadas en la identificación de cristales de UMS.                                | 66          |
| Tabla 2                | Datos angiográficos. Diferencias por subgrupos basadas en la identificación de cristales de UMS.                                                       | 68          |
| Tabla 3                | Presencia de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes incluidos. Diferencias por subgrupos basadas en la identificación de cristales de UMS. | 70          |
| Tabla 4                | Cuantificación de riesgo mediante las escalas TIMI y GRACE en la muestra. Diferencias por subgrupos basadas en la identificación de cristales.         | 71          |
| Tabla 5                | Distribución de la FEVI por subgrupos.                                                                                                                 | 72          |
| Tabla 6                | Distribución de la disfunción diastólica por subgrupos.                                                                                                | 73          |
| Tabla 7                | Distribución de la Hipertrofia VI por subgrupos.                                                                                                       | 74          |
| Tabla 8                | Distribución de la Estenosis Aórtica por subgrupos.                                                                                                    | 75          |
| Tabla 9                | Distribución de la Insuficiencia Mitral por subgrupos.                                                                                                 | 76          |
| Tabla 10               | Análisis de asociación con la presencia de calcificación moderada-severa.                                                                              | 79          |
| Tabla 11               | Nuevos eventos CV registrados durante el seguimiento. Diferencias por subgrupos basadas en la identificación de cristales de UMS.                      | 83          |

| <b>LISTA DE FIGURAS</b> |                                                                                                                                 | <u>Pág.</u> |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Figura 1                | Espectro de los síndromes coronarios agudos.                                                                                    | 16          |
| Figura 2                | Esquema de la correlación de hallazgos clínicos, patológicos, electrocardiográficos y bioquímicos del síndrome coronario agudo. | 17          |
| Figura 3                | Diferenciación entre infarto de miocardio tipo 1 y 2 de acuerdo con el estado de las arterias coronarias.                       | 19          |
| Figura 4                | Características de la placa de ateroma.                                                                                         | 20          |
| Figura 5                | Representación de la formación y progresión de la placa de ateroma en la pared coronaria.                                       | 23          |
| Figura 6                | Evolución natural de las enfermedades cardiovasculares (ECV) y su interacción con los FRCVs.                                    | 24          |
| Figura 7                | Esquema de los componentes del síndrome metabólico.                                                                             | 29          |
| Figura 8                | Representación esquemática de los mecanismos de producción y eliminación del ácido úrico en mamíferos primates.                 | 32          |
| Figura 9                | Representación gráfica de las moléculas HLA (MHC), presentación antigénica y respuesta de células T.                            | 37          |
| Figura 20               | Distribución de Factores de riesgo Cardiovascular por subgrupos.                                                                | 71          |
| Figura 31               | Distribución de disfunción VI moderada-severa por subgrupos.                                                                    | 73          |
| Figura 42               | Distribución de la Disfunción diastólica II/IV.                                                                                 | 74          |
| Figura 53               | Distribución de la Hipertrofia VI moderada-severa por subgrupos.                                                                | 75          |
| Figura 64               | Distribución de la Estenosis Aórtica moderada-severa por subgrupos.                                                             | 76          |
| Figura 75               | Distribución de la Insuficiencia Mitral moderada-severa por subgrupos.                                                          | 77          |
| Figura 86               | Porcentaje de pacientes con calcificación coronaria moderada-severa por subgrupos.                                              | 78          |
| Figura 97               | Distribución del tipo de revascularización coronaria por subgrupos.                                                             | 80          |
| Figura 108              | Distribución del número de vasos coronarios por subgrupos.                                                                      | 81          |
| Figura 119              | Distribución del número de lesiones coronarias por subgrupos.                                                                   | 82          |
| Figura 20               | Representación del concepto actual respecto a los diferentes estadios de la hiperuricemia y gota.                               | 91          |

## RESUMEN

**Introducción:** La gota es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular (ECV) en relación con la inflamación persistente asociada a los cristales de urato monosódico (UMS). Sin embargo, la relación entre hiperuricemia asintomática (HUA) y ECV es aún controvertida. Cerca de un 25% de pacientes con HUA presentan depósitos silentes de cristales en tendones y articulaciones. La posible repercusión de dicho depósito a nivel CV no ha sido evaluada hasta la fecha.

**Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo de corte transversal, controlado. Se seleccionaron pacientes consecutivos ingresados por SCASEST e HUA (ácido úrico  $\geq 7$  mg/dL). Aquellos con normouricemia (NU - ácido úrico  $< 7$  mg/dl) se escogieron como grupo control. Se realizó ecografía articular a los pacientes con HUA, y en caso de signos de depósito de cristales, confirmación mediante punción y microscopía. Se evaluó la aterosclerosis coronaria mediante la calcificación del árbol coronario (categorizada como ausente, ligera, moderada y severa), el número de vasos afectados y el número de lesiones coronarias significativas en la coronariografía. El análisis estadístico incluyó una comparativa por subgrupos, y un estudio de asociación de las variables angiográficas con la presencia de cristales de UMS mediante regresión multivariante.

**Resultados:** Se incluyeron 140 pacientes, de los cuales 66 presentaron NU y 74 HUA. En 13 de estos (17,6%) se identificaron cristales de UMS. Se encontró una mayor prevalencia de calcificación coronaria en los pacientes con HUA, sin diferencias por presencia de cristales; sin embargo, la prevalencia de calcificación moderada-severa fue significativamente superior en aquellos con cristales en comparación con NU e HUA sin cristales (84,6%, 36,1% y 30,3%, respectivamente,  $p=0,003$ ). Los pacientes con HUA mostraron con mayor frecuencia enfermedad multivaso o tronco, pero sin diferencias por cristales. No hubo diferencias significativas en el número de lesiones coronarias. La presencia de cristales de UMS se asoció de forma significativa con la calcificación moderada-severa (OR 16,8; IC95% 2,8-101,3) en el estudio multivariante. No se detectó asociación con el resto de variables angiográficas.

**Conclusión:** Los resultados del presente estudio sugieren una mayor severidad de calcificación coronaria en aquellos pacientes con HUA y depósito silente de cristales de UMS, hecho no conocido hasta la fecha y que podría sugerir un peor pronóstico CV en este subgrupo.



## I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL

### I.1. Relevancia de la enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica, especialmente la enfermedad coronaria (EC), es la mayor causa de muerte prematura y discapacidad ajustada por años de vida en Europa [1], y su frecuencia va en aumento también en los países en desarrollo.

La ECV afecta tanto a varones como a mujeres: de todas las muertes ocurridas antes de los 75 años en Europa, el 42% se debe a ECV en mujeres y el 38% en varones [2]. Sin embargo, se ha observado una disminución de la mortalidad por EC y ECV estandarizada por edad en muchos países europeos, lo cual ilustra el potencial de la prevención cardiovascular (CV): más del 50% de la reducción de la mortalidad CV se relaciona con la modificación de los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) y el 40% con la mejora de los tratamientos [3].

Las entidades clínicas más importantes que componen la ECV son la EC, los accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos y la enfermedad arterial periférica (EVP). La EC es la manifestación más prevalente, asociada a alta morbimortalidad. Se puede presentar en forma de isquemia silente, angina de pecho estable, angina inestable, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca o muerte súbita



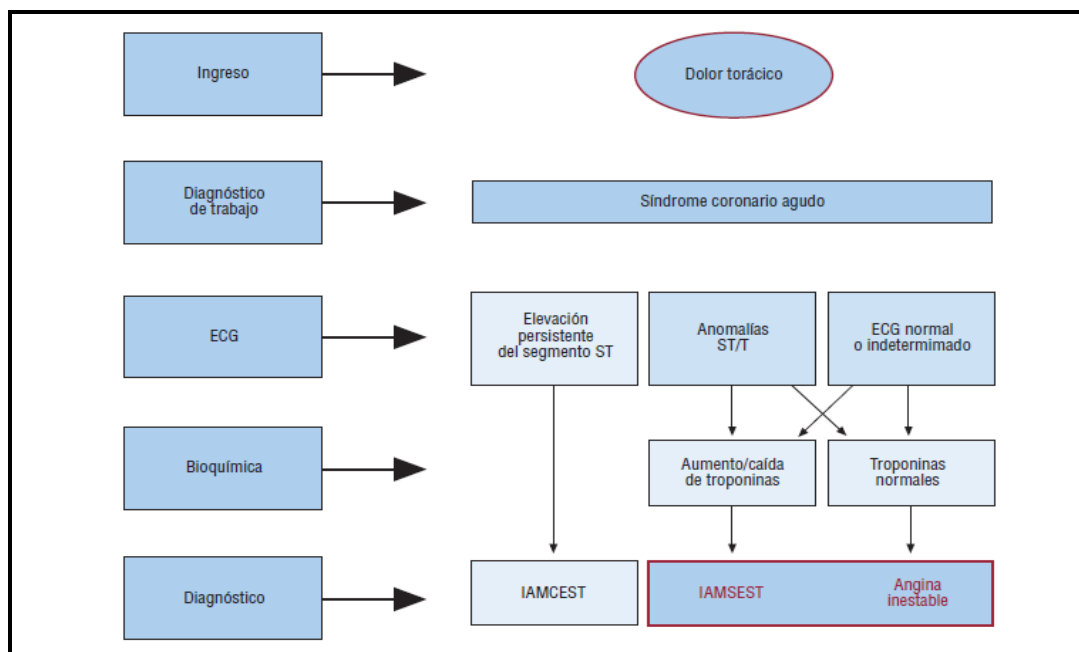
## I.2. Definición y clasificación de síndrome coronario agudo

Según el documento publicado conjuntamente por la Sociedad Europea de Cardiología, el Colegio Americano de Cardiología, la Asociación Americana del Corazón y la Federación Mundial del Corazón, en su tercera definición universal del infarto agudo de miocardio (IAM) [4], éste se define como la evidencia de necrosis miocárdica en un contexto clínico compatible con isquemia miocárdica aguda. Para establecer el diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM), es preciso objetivar un incremento y/o descenso de los valores de biomarcadores cardíacos (preferiblemente troponinas) con al menos una determinación por encima del límite superior de referencia, y como mínimo una de las siguientes situaciones:

- Síntomas de isquemia
- Nuevos y significativos cambios de la repolarización o bloqueo completo de rama izquierda reciente
- Aparición de Ondas Q patológicas en el electrocardiograma
- Evidencia por técnicas de imagen de una pérdida actual de miocardio viable o nueva alteración de la motilidad regional
- Identificación de trombo intracoronario por angiografía o necropsia

El evento puede ser espontáneo o asociado a intervencionismo percutáneo y cirugía de revascularización coronaria. Una situación especial la constituye la muerte cardíaca asociada a síntomas de isquemia y cambios electrocardiográficos típicos, en la que la precocidad del fallecimiento no permite la extracción de muestras sanguíneas, o éste sucede antes de que se produzca la elevación de marcadores de necrosis en sangre.

## I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL.



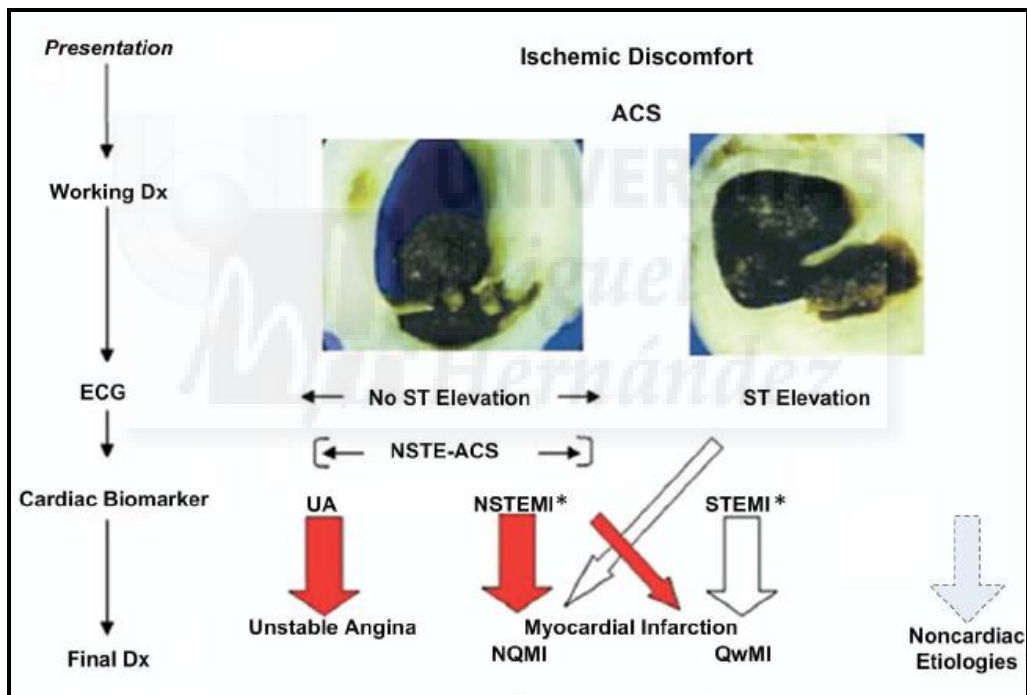
**Figura 1: Espectro de los síndromes coronarios agudos. Guía de práctica clínica de la ESC para pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST. Tomado y modificado de Rev Esp Cardiol. 2012;65(2):173.e1-e55**

En base a las estrategias de tratamiento inmediatas como la terapia de reperfusión, la clasificación del infarto agudo de miocardio se basa en el electrocardiograma (ECG), distinguiendo dos categorías de pacientes:

- Pacientes con dolor torácico agudo y elevación persistente del segmento ST (> 20 minutos). Esto se denomina SCA con elevación del ST (SCACEST) y generalmente refleja una oclusión coronaria aguda total. El objetivo terapéutico es realizar una reperfusión rápida, completa y persistente mediante angioplastia primaria o tratamiento fibrinolítico
- Pacientes con dolor torácico agudo pero sin elevación persistente del segmento ST. Estos pacientes suelen tener depresión persistente o transitoria del segmento ST, inversión, aplanamiento o pseudonormalización de las ondas T o ausencia de cambios en el ECG en el momento de presentación de los síntomas. La estrategia inicial es aliviar la isquemia y los síntomas y

## I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL.

monitorización del paciente con ECG seriados y marcadores de necrosis miocárdica. El SCASEST se divide a su vez, en infarto de miocardio sin elevación del ST (IAMSEST) y en Angina Inestable (AI) en función de la determinación de marcadores de necrosis cardiaca (CK-MB y preferiblemente Troponinas T e I). En el IAMSEST, la isquemia es lo suficientemente severa como para producir daño miocárdico, a diferencia de la angina inestable, en la que la troponina es siempre negativa con o sin cambios eléctricos sugestivos de isquemia aguda.



**Figura 2:** Esquema de la correlación de hallazgos clínicos, patológicos, electrocardiográficos y bioquímicos del síndrome coronaria agudo. La reducción del flujo puede estar producida por un trombo completamente o parcialmente oclusivo. La mayor parte de los pacientes con elevación del ST desarrollan un IAM con onda Q. Los pacientes sin elevación del ST pueden presentar angina inestable (UA) como IAMSEST, una distinción realizada mediante los biomarcadores cardíacos. La mayor parte de los pacientes que presentan un IAMSEST, desarrollan un IAM no Q. Tomado y modificado de 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. 2014 AHA/ACC NSTEMI-ACS Guidelines

## I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL.

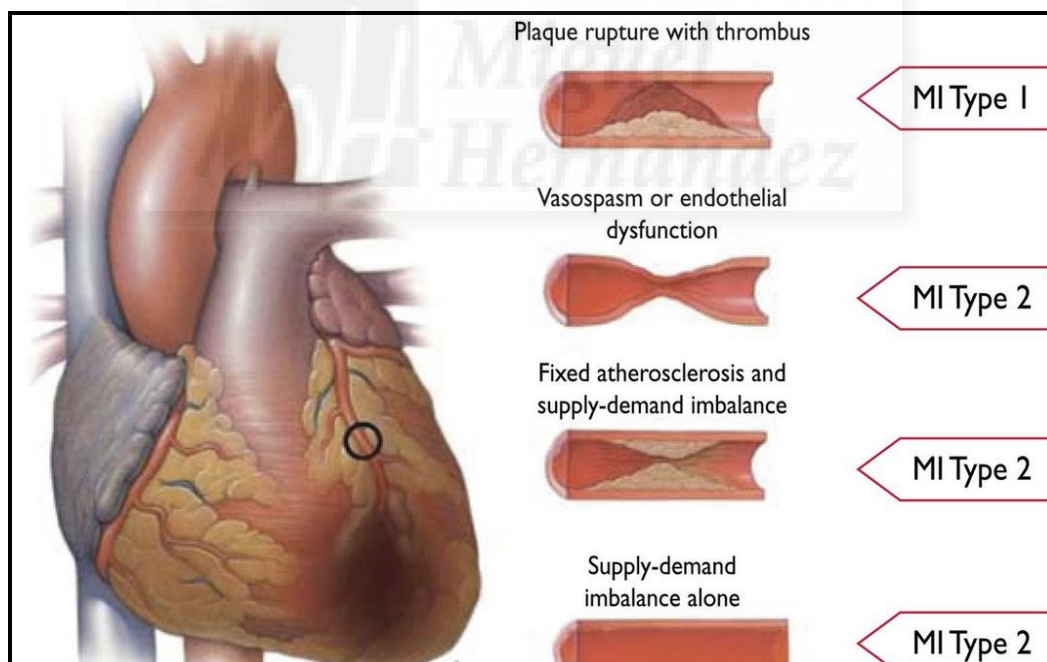
Además de estas dos categorías, se ha propuesto una clasificación del IAM basada en diferencias patológicas, clínicas, pronósticas y terapéuticas:

- Tipo 1: Infarto de miocardio espontáneo. Se trata de un evento relacionado con rotura, ulceración, fisura, erosión o disección de una placa provocando un trombo intraluminal, dando lugar a una disminución del flujo miocárdico o embolismo plaquetario distal con la subsiguiente necrosis miocítica. Estos pacientes suelen presentar enfermedad coronaria severa subyacente, pero en ocasiones no se hallan lesiones obstructivas en la coronariografía (CNG)
- Tipo 2: Infarto agudo de miocardio secundario a un desequilibrio entre la oferta y la demanda miocárdica de oxígeno. Se produce en casos de daño miocárdico con necrosis aislada, donde una condición diferente de la enfermedad coronaria aterosclerótica contribuye a un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno al miocardio, por ejemplo taqui o bradiarritmias, anemia, hipoxia, insuficiencia respiratoria, hipotensión o hipertensión arterial
- Tipo 3: Muerte cardíaca con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica y cambios electrocardiográficos presumiblemente nuevos, o bloqueo completo de rama izquierda (BCRIHH) de reciente aparición, habiendo sucedido la muerte antes de que se hubieran podido extraer muestras sanguíneas o antes de producirse un incremento de los marcadores de necrosis miocárdica en sangre
- Tipo 4a: Infarto de miocardio relacionado con intervencionismo coronario percutáneo. Se define arbitrariamente como una elevación de troponina mayor de 5 veces el límite superior de la normalidad en pacientes con

## I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL.

niveles basales normales, o un incremento mayor del 20% si el valor basal se encuentra aumentado.

- Tipo 4b: Infarto de miocardio relacionado con la trombosis del stent. Esta entidad se detecta mediante angiografía o necropsia en el contexto clínico de isquemia miocárdica y con una elevación y/o descenso de los valores de biomarcadores de necrosis.
- Tipo 5: Infarto de miocardio relacionado con cirugía de derivación aorto coronaria (CABG). Se define por consenso como una elevación de los valores de biomarcadores cardíacos por encima de 10 veces el límite superior de referencia en pacientes con niveles basales de troponinas normales.



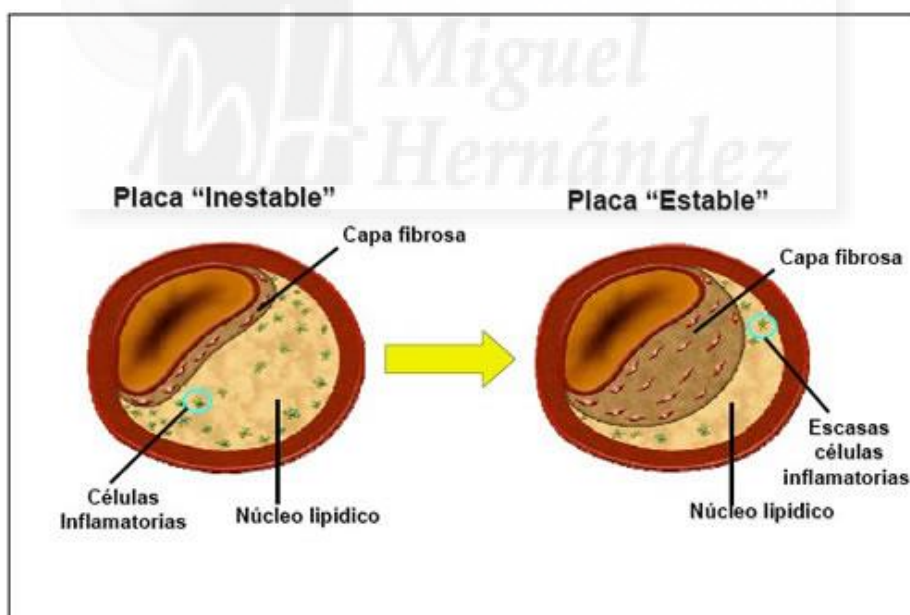
**Figura 3: Diferenciación entre infarto de miocardio tipo 1 y 2 de acuerdo con el estado de las arterias coronarias. Adaptado de Thygesen K et al, Task Force for Universal Definition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 2012.**

### I.3. Fisiopatología de la enfermedad coronaria

La aterosclerosis es una enfermedad vascular generalizada y progresiva, en la que intervienen tanto la progresión del ateroma (ateroesclerosis y desarrollo de la placa de colesterol) como la rotura de la placa con trombosis sobreañadida.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la aterosclerosis es una enfermedad sistémica única, causada por un mismo proceso, independientemente del territorio vascular afectado.

Es una enfermedad crónica inmuno-inflamatoria y multifocal, que se caracteriza por la existencia de placas ricas en lípidos en la pared de las arterias de mediano y gran calibre. Las placas con alto contenido lipídico han sido también denominadas vulnerables, inestables o de alto riesgo por su tendencia a romperse facilitando la aparición de un evento agudo.



**Figura 4. Características de la placa de ateroma. La placa inestable se caracteriza por un núcleo lipídico de mayor volumen, capa fibrosa delgada, bordes de la capa fibrosa con fuertes elementos inflamatorios (gran concentración de macrófagos activados que secretan enzimas metaloproteinasas que tienden a degradar el colágeno y a hacer por lo tanto más débil a la placa y una capa fibrosa con pocas células fibrosas.**

**Por el contrario, la placa estable tiene una capa fibrosa más protectora y menos elementos inflamatorios, lo cual la convierte en más resistente a la rotura. Modificado de Libby P. Molecular Bases of the Acute Coronary Syndromes. Circulation. 1995; 91: 2844-50**

## I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL.

El síndrome coronario agudo (SCA) es una manifestación de la aterosclerosis, inducida por una trombosis aguda secundaria a una erosión o rotura de una placa coronaria aterosclerótica con o sin vasoconstricción asociada, con disminución brusca y crítica del flujo sanguíneo.

En muy raros casos, el SCA puede tener una etiología no aterosclerótica, como arteritis, traumatismo, disección, tromboembolia, anomalías congénitas, adicción a la cocaína o complicaciones de un cateterismo cardiaco.

La aterotrombosis es la mayor causa de morbimortalidad en los países desarrollados, existiendo tres tipos de enfermedad aterosclerótica obstructiva: la enfermedad coronaria (EC), la enfermedad cerebrovascular (EAC) y la enfermedad arterial periférica (EAP)

Comienza a desarrollarse en épocas tempranas de la vida, con una velocidad de progresión impredecible y con una historia natural variable. Para cada nivel de exposición a un factor de riesgo determinado, existe una variabilidad sustancial en el grado de aterosclerosis que se desarrolla, probablemente porque la susceptibilidad individual a ella y a sus factores de riesgo es muy diferente. Sobre este proceso aterosclerótico, fijo y hasta el momento difícilmente reversible, que causa el estrechamiento gradual de la luz arterial, se añade un proceso dinámico de trombosis aguda y oclusión coronaria. En general, la aterosclerosis predomina en lesiones más estables (angina estable) y la trombosis es el componente crítico causante de los SCA.

En el complejo proceso de rotura de una placa, la inflamación es un elemento fisiopatológico clave.

## I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL.

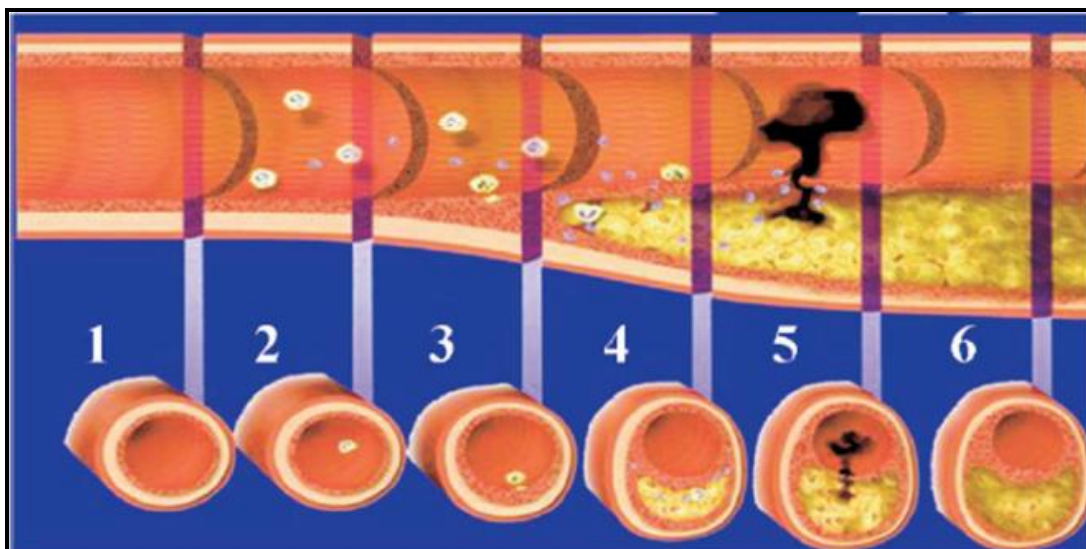
La aterosclerosis comienza por una disfunción del endotelio (barrera natural entre el flujo sanguíneo y la pared arterial). Es un trastorno sistémico y reversible, siendo considerado su proceso patológico más precoz. Se trata de un fracaso del endotelio como barrera natural, promoviendo no sólo una incompetencia a nivel funcional, sino una infiltración de sustancias deletéreas dentro de la pared arterial, incluyendo el reclutamiento de células inflamatorias.

Las células endoteliales activadas producen citocinas y expresan moléculas de adhesión como ICAM-1 y VCAM-1. Las células sanguíneas con receptores para estas moléculas de adhesión (linfocitos y monocitos) se unen a ellas y gracias a las citocinas secretadas, son estimuladas para migrar a través de las uniones endoteliales hacia la íntima, donde se transforman en macrófagos.

Las partículas de LDL-Colesterol que en condiciones normales serían transportadas al hígado sufren una oxidación, lo cual provoca una reacción inflamatoria y su captación por los macrófagos (células espumosas). El acúmulo continuo de éste dentro de las células hace que, ante su fracaso vital, se produzca apoptosis o muerte celular programada con la consiguiente liberación de sustancias protrombóticas.

A medida que el núcleo lipídico de la placa de ateroma crece por la acumulación de partículas LDL-colesterol y macrófagos, células del músculo liso migran desde la capa media hacia la íntima. Estas células producen y segregan colágeno y elementos fibrosos de la matriz extracelular formándose así la envoltura fibrosa de las placas fibroateromatosas de la pared vascular. Inicialmente estas placas no disminuyen la luz vascular porque hay una dilatación compensatoria de la pared vascular (remodelado positivo). La placa crece de forma excéntrica hasta un límite, momento en el cual empieza a crecer hacia el interior de la luz, comprometiendo el flujo sanguíneo.





**Figura 5: Representación de la formación y progresión de la placa de ateroma en la pared coronaria: 1) Arteria normal. 2) Acumulación de lípidos extracelulares en la subíntima 3) Estado fibroadiposo 4) Expresión procoagulante y adelgazamiento de la capa fibrosa. 5) Inicio del SCA con la ruptura de la capa fibrosa de la placa de ateroma y estimulación de la trombogénesis. 6) Reabsorción del trombo seguido de la acumulación de colágeno y células del músculo liso. Tomado y modificado de 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. 2014 AHA/ACC NSTEMI-ACS Guidelines**

Un hallazgo frecuente tanto por imagen como en autopsias estrechamente relacionado con la aterosclerosis es la presencia de calcificaciones vasculares, cuya presencia y extensión conlleva un incremento de la morbimortalidad.

Las calcificaciones vasculares se producen por depósitos de cristales de calcio, principalmente hidroxapatita ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ ) [5] y se encuentran con mayor frecuencia en pacientes con DM tipo 2 o con enfermedad renal crónica avanzada.

Se trata de un proceso activo, muy similar al de calcificación de la matriz ósea extracelular que producen los osteoblastos en el hueso. A nivel de la pared vascular la calcificación parece estar dirigida principalmente por los pericitos y las células de músculo liso vasculares, ambos tipos celulares precisamente de origen mesenquimal, como lo son los osteoblastos. De hecho, parece que la proteína morfogenética ósea-2

## I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL.

(BMP-2) - a nivel óseo producida por los osteoblastos – parece jugar un papel fundamental en el proceso de calcificación vascular [6].

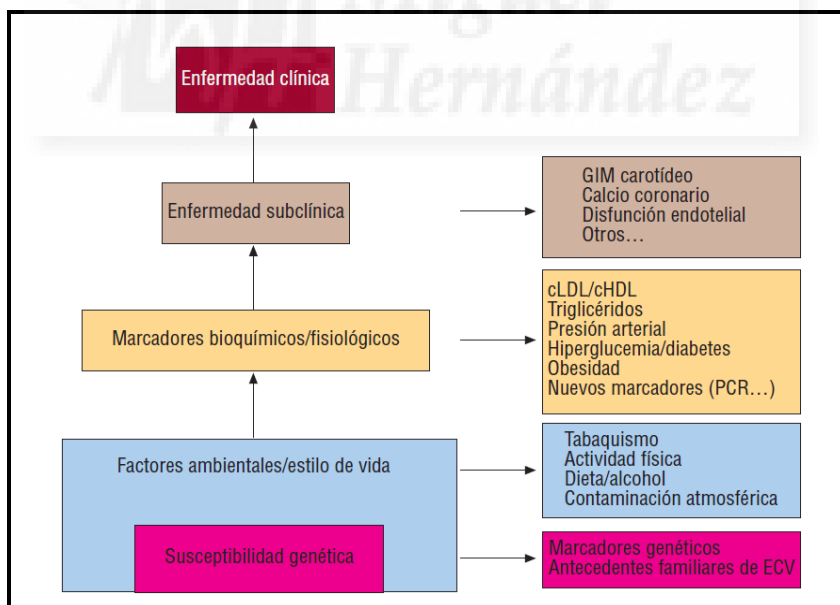
Aunque inicialmente se pensó que se trataba de un depósito inerte, diversos estudios han demostrado posteriormente que las calcificaciones vasculares son un factor de riesgo independiente para ECV [7, 8] y mortalidad [9,10], y se correlacionan con la extensión y severidad de la arteriosclerosis coronaria [11].

### I.4. Valoración el riesgo cardiovascular global:

#### I.4.a. Factores de riesgo clásicos

Las ECV, y principalmente la EC y los ACV, constituyen la primera causa de muerte en el mundo y están producidas por fenómenos aterotrombóticos.

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica y progresiva condicionada en su mayor parte por factores de riesgo cardiovascular (FRCV)



**Figura 6: Evolución natural de las enfermedades cardiovasculares (ECV) y su interacción con algunos aspectos del estilo de vida y características bioquímicas y fisiológicas que se consideran factores de riesgo de esas enfermedades. cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; GIM: grosor intimomedial; PCR: proteína C reactiva. Rev Esp Cardiol. 2008;61(3):299-310**

## I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL.

Entre los factores de riesgo no modificables se encuentran la edad avanzada, el sexo masculino y la historia familiar de cardiopatía isquémica, y entre los modificables, destacan la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia (DLP) y la diabetes mellitus (DM). Además, la ECV está fuertemente relacionada con el estilo de vida, especialmente con el consumo de tabaco, los hábitos alimentarios poco saludables, la inactividad física y el estrés psicosocial.

-Edad y Sexo. La edad es el parámetro de predicción independiente más potente del desarrollo de EC. En los hombres, el riesgo aumenta con la edad y las comparaciones entre hombres y mujeres demuestran que el riesgo de las mujeres premenopáusicas corresponde aproximadamente al de los hombres 10 años más jóvenes. Tras la menopausia, el riesgo aumenta en las mujeres, pero sigue siendo más bajo que en hombres de la misma edad.

Sin embargo, la influencia del sexo en la enfermedad coronaria puede estar sesgada por diferencias en los síntomas clínicos y en la sensibilidad diagnóstica del ECG y de las pruebas de esfuerzo. Cuando se practica una CNG por sospecha de SCA, la proporción de mujeres sin enfermedad coronaria obstructiva es más alta y cuando la hay, es menos extensa que en varones.

- Antecedentes familiares. Tras ajustar por otros FRCV, la historia familiar sigue siendo un factor independiente para desarrollar cardiopatía isquémica crónica (CIC). Además, los rasgos genéticos contribuyen a los fenotipos de riesgo específicos, incluidos los relacionados con la HTA y la DLP.

- DM. La mortalidad CV en pacientes diabéticos es de 2 a 6 veces superior frente a los no diabéticos y la aparición de un SCA explica más de la cuarta parte de las complicaciones CV que sufren las personas diabéticas.

## I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL.

- HTA. Es el FRCV más prevalente en la actualidad y una de las primeras causas de mortalidad en todo el mundo.

Afecta al 26% de la población adulta y se ha relacionado entre otros con la presencia de IAM, insuficiencia cardiaca (ICC), ictus, disección aórtica, fibrilación auricular (FA) y arteriopatía periférica. Se ha demostrado una relación lineal y continua entre las cifras de PA y la lesión de órganos diana.

Existe una poderosa asociación entre la HTA y la cardiopatía isquémica. Se estima que la mitad de los pacientes con EAC tienen cifras elevadas de presión arterial y cuanto mayor es la reducción de dichas cifras, con independencia del régimen terapéutico utilizado, mayor es la disminución del dicho riesgo.

- DLP. Son numerosos los estudios que han demostrado que la elevación del colesterol plasmático se asocia al desarrollo de EC y en general de la aterosclerosis. A su vez, también está bien establecido que la reducción de las cifras de colesterol mediante estatinas disminuye las complicaciones cardiovasculares en prevención primaria y secundaria. Aunque todos los consensos hacen referencia a la cifra de colesterol total, es realmente la cifra de LDL-Col el elemento principal, el que ha demostrado tener una relación más directa con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

- Tabaquismo, obesidad y sedentarismo. Son FRCV con una importante asociación independiente con la aterosclerosis [12] y están claramente relacionados con el estilo de vida, lo que constituye la primera diana terapéutica para el control de otros FRCV.

El tabaquismo es uno de los FRCV más prevalentes en pacientes que ingresan por SCA, con una prevalencia entre 30-50% [13].

## I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL.

Aumenta el riesgo de arteriopatía periférica en 2 a 5 veces y se considera el FRCV más importante para el desarrollo de EVP [14,15]. Se asocia a aterosclerosis extensa de la aorta torácica y aumenta las tasas de mortalidad por aneurisma aórtico torácico y abdominal.

Es un factor de riesgo independiente de ACV hemorrágico y trombótico, con un riesgo entre 1.4 y 5.7 veces más elevado que personas no fumadoras y al igual que en el resto de enfermedades asociadas al tabaquismo, la magnitud de este efecto es directamente proporcional a la cantidad de tabaco consumido.

- Marcadores Bioquímicos: La investigación sobre la fisiopatología de la enfermedad CV ha puesto de relieve la importancia de la cascada inflamatoria. La inflamación desempeña un papel clave en la patogenia de todas las etapas de la aterosclerosis, desde el desarrollo de la infiltración inicial de lípidos hasta la rotura de placa y trombosis de la misma y han sido identificados varios posibles marcadores de inflamación que podrían predecir el riesgo CV.

- La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda producida por el hígado en respuesta a varias citocinas inflamatorias. Sus valores pueden aumentar de forma importante debido a infecciones u otras patologías médicas, pero se ha sugerido que valores en el rango alto de la normalidad se relacionan con mayor riesgo CV y pueden tener valor pronóstico. El término "PCR ultrasensible" se refiere a una medición en suero o plasma por métodos inmunohistoquímicos con la sensibilidad suficiente para cuantificar la PCR dentro de su rango normal. Actualmente, se discute la validez de la PCR como marcador de riesgo y no se permite hacer ningún tipo de recomendación con respecto a su uso en la práctica clínica.

- La lipoproteína (a) es químicamente similar a las LDL, se sintetiza en el hígado y se caracteriza por una molécula de apolipoproteína B100 ligada a una

## I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL.

glicoproteína grande llamada apolipoproteína a. Su importancia fisiológica no está clara, aunque se ha sugerido su intervención en el proceso inflamatorio y trombótico. Dos recientes metaanálisis han confirmado la asociación continua de la lipoproteína (a) con la enfermedad CV [16]. Aunque todavía no está clara cuál podría ser su contribución en la estimación el riesgo absoluto, la lipoproteína (a) es un factor de riesgo independiente más fuerte que otros marcadores de inflamación y, sobre todo, parece muy específico como marcador de enfermedad CV, a diferencia de la PCR.

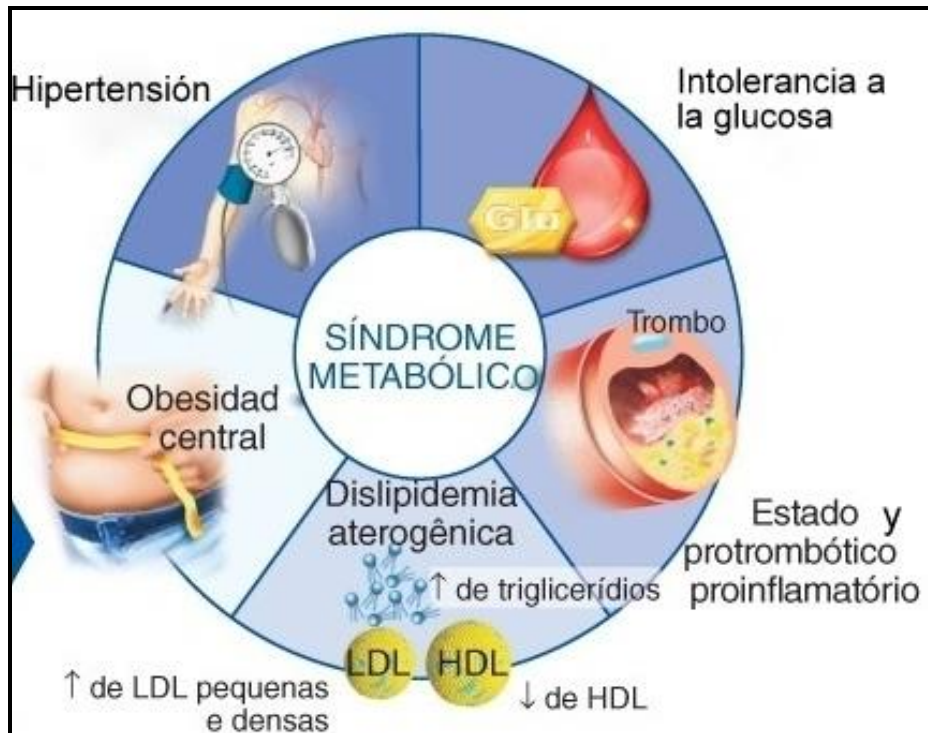
- Se han propuesto numerosos marcadores bioquímicos para mejorar la predicción del riesgo CV. De ellos, sólo la PCR, NT-ProBNP y la Troponina I, mostraron asociación significativa con el riesgo CV.

Ninguno de los tres tiene de forma individual la capacidad de mejorar el perfil de riesgo determinado por los factores de riesgo tradicionales, pero en combinación parecen mejorar significativamente la capacidad de discriminación. La aplicación clínica de este panel de tres biomarcadores aún necesita una validación adicional en otras poblaciones.

En conclusión, actualmente no hay evidencia suficiente para justificar la medición rutinaria de estos marcadores bioquímicos para predecir el riesgo CV.

Los principales FRCV (HTA, DM, DLP, tabaquismo) pueden detectarse de forma aislada, pero muchos pacientes presentan varios de estos factores, dentro de lo que se ha denominado síndrome metabólico (SM) [17], conjunto de varios FRCV en un mismo individuo que aumenta la probabilidad de padecer una ECV o DM, con un marcado carácter de alteración metabólica subyacente [18,19]

## I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL.



**Figura 7:** Esquema de los componentes del síndrome metabólico

En su fisiopatología, destacan las alteraciones en el metabolismo glucolipídico, estados proinflamatorios y protrombóticos. El vínculo entre todas ellas se atribuye a la resistencia insulínica (RI), favorecida por el aumento de ácidos grasos libres, muchas veces relacionado con el sobrepeso. Este estado provoca trastornos en la utilización de glucosa celular, así como desregulación de su producción hepática. El metabolismo lipídico presenta también las consecuencias de la RI, que desembocan en las alteraciones características del SM: hipertrigliceridemia e hipocolesterolemia HDL. La hipertensión se relaciona con diferentes mecanismos como consecuencia de alteraciones en la vía de la insulina y en la regulación del sistema nervioso vegetativo.

En 1998, la Organización Mundial de la Salud consideró que una persona con diabetes presenta SM si cumple 2 o más de los criterios siguientes [18]:

## I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL.

- Hipertensión arterial (HTA) > 160/90 mmHg.
- Dislipemia (triglicéridos > 150 mg/dl; colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL] < 35 mg/dl).
- Obesidad (índice de masa corporal [IMC] > 30).
- Cociente cintura-cadera > 0,9 en varones y > 0,85 en mujeres.
- Microalbuminuria.

Estos criterios predefinen la necesidad de tener cifras de glucemia elevadas. Por otra parte, el Adult Treatment Panel III (ATP-III) [19] establece el diagnóstico de SM cuando hay tres o más de los siguientes hallazgos:

- Obesidad abdominal (circunferencia de cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres).
- Hipertrigliceridemia (> 150 mg/dl).
- HDLc bajo (< 40 mg/dl en varones; < 50 mg/dl en mujeres).
- HTA (> 130/85 mmHg).
- Glucemia en ayunas elevada (> 110 mg/dl).

Al basarse en criterios de fácil reconocimiento, permite la detección de un mayor número de pacientes. Uno de los inconvenientes del diagnóstico según los criterios del ATP-III es que no identifica con precisión a los pacientes con RI en la que se basa gran parte de su patogenia



## I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL.

Además, no es infrecuente detectar hiperuricemia (HU) en estos pacientes [20]. De hecho, se ha determinado que más de un 40% de los pacientes con HU cumplen criterios de síndrome metabólico, y que esta cifra alcanza el 60% para aquellos con niveles de AU superiores a 10 mgr/dl [21]

Ya que interactúan entre ellos, una reducción moderada de varios FRCV reduce el riesgo CV más que el control óptimo de uno sólo de ellos. Este concepto ha sido confirmado por los resultados del estudio COURAGE [22] diseñado para investigar si la ACTP comparada con el tratamiento médico óptimo reducía el riesgo de muerte y de IAM no fatal en pacientes con angina crónica estable, mostrando que el tratamiento farmacológico combinado con la intervención sobre el estilo de vida es tan eficaz en la reducción de los eventos cardiovasculares combinados (muerte, IAM o ictus) como la revascularización coronaria.

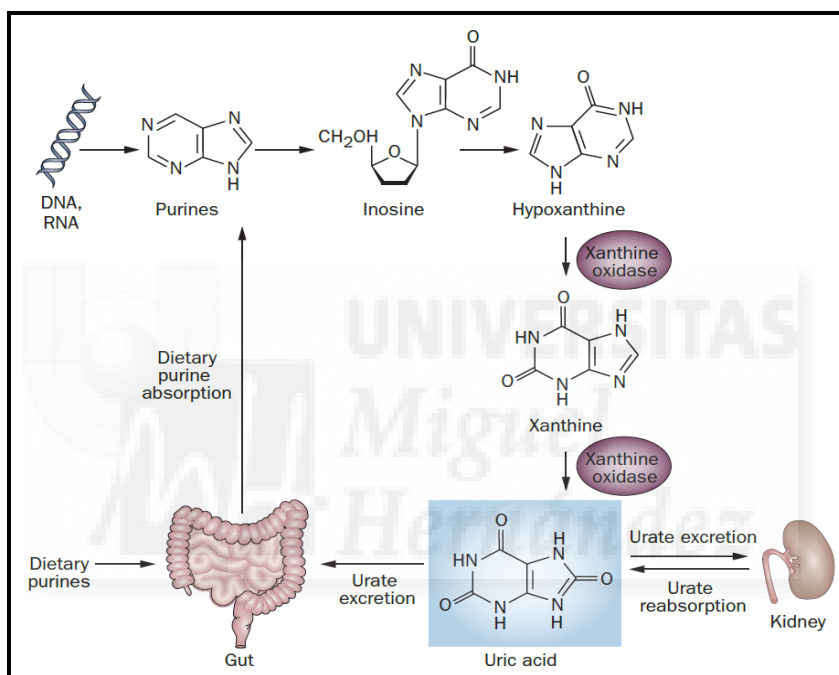
Como la prevalencia del SM es importante y su relación con las enfermedades cardiovasculares es alta, es necesario tener instrumentos sencillos y eficaces que permitan el diagnóstico precoz para iniciar una prevención eficaz. Además se ha observado que la mayoría de eventos no aparecen en el limitado número de personas de alto riesgo, sino en los que tienen riesgo intermedio, con mayor dificultad para su identificación y tratamiento.

### **I.4.b. Papel de la Hiperuricemia y gota**

La HU es la elevación de los niveles plasmáticos de ácido úrico (AU). El AU es el producto final del catabolismo de las bases púricas de los ácidos nucleicos. En su proceso de metabolización interviene una enzima esencial, la xantín-oxidasa, que

## I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL.

cataboliza el paso de hipoxantina a xantina, y el de xantina a ácido úrico. En los primates (incluido el ser humano) el proceso finaliza aquí, pero no ocurre así en el resto de mamíferos, donde el ácido úrico es transformado a alantoína por la enzima uricasa. En los primates la enzima ha sufrido diversas mutaciones que la han hecho inactiva, lo que conlleva que los niveles plasmáticos de AU en los primates sean significativamente superiores a los del resto de mamíferos [23].



**Figura 8: Representación esquemática de los mecanismos de producción y eliminación del ácido úrico en mamíferos primates. Tomado y modificado de Rock KL, Nat Rev Rheum 2013.**

Aunque se han empleado otras definiciones, parece más apropiado considerar como HU a la elevación de los niveles de ácido úrico en sangre por encima de su nivel de saturación en plasma, que es aproximadamente 7 mg/dl [24]; por encima de este valor, el AU cristaliza en forma de urato monosódico (UMS) y se deposita a múltiples niveles.

## I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL.

La repercusión clínica de este depósito es lo que consideramos como gota [25], que incluye los episodios recurrentes de inflamación articular y la formación de acúmulos prominentes de cristales (tofós).

Sin embargo, varios estudios recientes [26-28] han mostrado que alrededor de un 25% de pacientes con HU asintomática (HUA) - esto es, sin inflamación articular ni tofos - presentan evidencia de depósito de cristales en tendones y articulaciones de miembros inferiores por ecografía, confirmando su naturaleza mediante artrocentesis [28].

Estudios realizados con tomografía computerizada de doble energía (DECT) han mostrado un porcentaje similar de depósitos, aunque exigiéndose niveles de uricemia más altos [29].

La repercusión clínica de estos depósitos silentes es hasta el momento desconocida. Hasta la fecha la controversia sobre si la HUA es o no un factor causal de enfermedad cardiovascular persiste [30].

Numerosos estudios han demostrado que los pacientes con HUA muestran una mayor incidencia en EC [31-34], ictus [35,36] y mortalidad por cualquier causa CV [31,32,37-39].

Sin embargo, en muchos de estos estudios este incremento de riesgo desaparece tras ajustar por FRCV tradicionales [31,33,37]. Además, se ha planteado que, a la hora de interpretar los resultados de estos trabajos, es preciso tener en cuenta limitaciones de tipo metodológico o por un alto riesgo de sesgos [40].

Por tanto, si la HUA es un FRCV independiente o sólo un epifenómeno dentro del síndrome metabólico no ha sido claramente establecido hasta la fecha.

## I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL.

Los mecanismos propuestos por los que la HUA induciría un incremento en el riesgo CV se centran sobre todo en el desarrollo de hipertensión o de un estado prooxidante en el plasma de los pacientes [41].

Sin embargo, la existencia de depósitos silentes de cristales de UMS, al menos en un subgrupo de pacientes, y la inflamación subsiguiente que conllevan, debería tenerse en consideración.

### **I.5. Efecto cardiovascular de la inflamación asociada a los cristales de urato**

En la última década, se ha confirmado que existe un incremento del riesgo CV en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas como la psoriasis [42], la artritis reumatoide [43], el lupus eritematoso sistémico [44] o la enfermedad inflamatoria intestinal [45].

En el caso de los pacientes con artritis reumatoide, su supervivencia libre de ECV se reduce prácticamente desde el momento del diagnóstico de la enfermedad, en comparación con población general [46]; se ha estimado dicho incremento de mortalidad por ECV sobre población general de aproximadamente un 50% [47].

Este fenómeno se repite también en los pacientes con lupus, donde, si bien la actividad de la enfermedad es la principal causa de muerte en los primeros 3-5 años del diagnóstico, las muertes pasado ese período son debidas mayoritariamente a ECV [48]; en el caso del lupus, el incremento de la mortalidad que supone la ECV en mujeres de entre la 3ª y 4ª décadas de la vida en comparación con la población general resulta dramático (se ha estimado que presentan 50 veces más riesgo de ECV) [49]. Estos resultados se repiten en otras enfermedades inflamatorias crónicas.

## I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL.

Diversos estudio han mostrado que la presencia de los FRCV tradicionales (HTA, DM, tabaquismo, obesidad, etc.) se encuentra incrementado en los pacientes con enfermedades inflamatorias [46,50]. Podría pensarse que dicho incremento del RCV puede estar en relación a los FRCV tradicionales, pero en todos los casos se ha demostrado que se trata de una relación independiente.

Aunque el mecanismo patogénico último de este incremento del RCV no se ha aclarado completamente, parece que la inflamación persistente es capaz de inducir una forma acelerada de arterioesclerosis [51], que puede dar lugar a casos de ECV, incluso a edades más precoces.

Se ha descrito un fenómeno que resulta muy llamativo y que tiene que ver con uno de los FRCV tradicionales, la DLP: la prevalencia de DLP en muchas enfermedades inflamatorias es inferior a la población general [52], mientras que el mayor incremento del RCV en estos pacientes se produce con los niveles más bajos de colesterol total [53]. A esta sorprendente situación se le se conoce como la “paradoja lipídica”, y se relaciona directamente con la respuesta inflamatoria: en situación de inflamación activa se produce una reducción de los niveles de colesterol total y colesterol HDL, aumento de triglicéridos y la formación de partículas de colesterol LDL más pequeñas y oxidadas, lo que supone un perfil proaterogénico [54]. Por esto el nivel de colesterol total se correlaciona de forma inversa con los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva [55].

En pacientes con gota, donde existe inflamación subclínica entre ataques asociada a la presencia de cristales de UMS [56], también se ha detectado un incremento de la

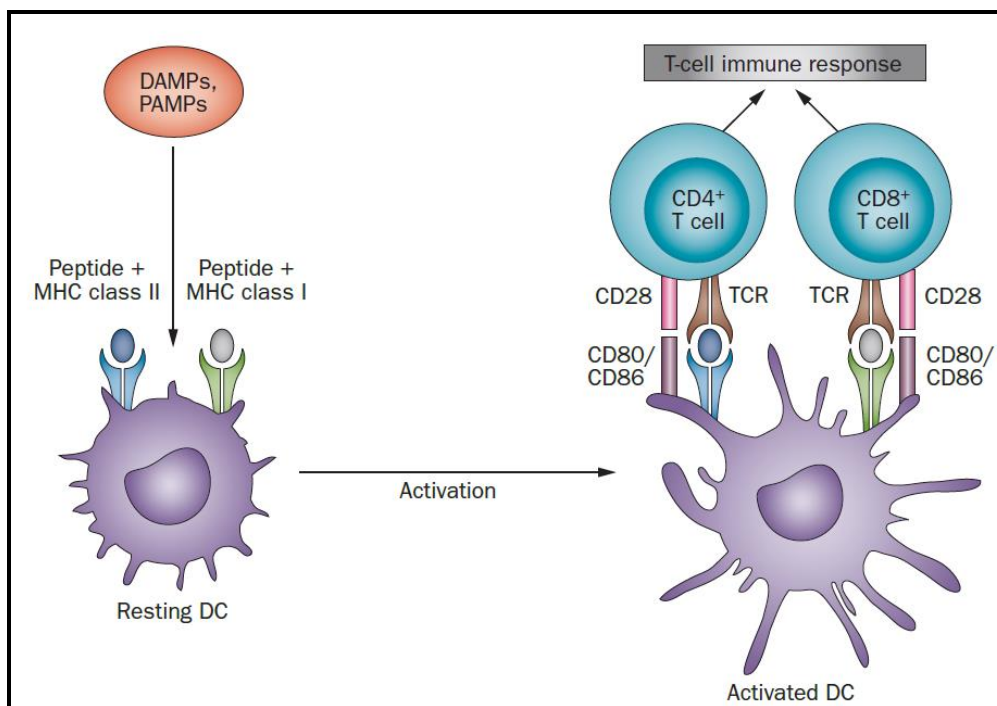
## I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL.

incidencia de ECV; este hecho se ha demostrado tanto para mortalidad de origen CV [57-59], como por EC [39,57,58,61,62], EAC [63] o EVP [64].

El mecanismo último de dicho incremento, ajustando por FRCV tradicionales, probablemente también está relacionado con la mencionada inflamación persistente asociada a los cristales de UMS. Este hecho parece ser debido al reconocimiento de los cristales como moléculas de daño (*danger signals*) por el sistema inmune innato [64]. Junto con el sistema de reconocimiento antigénico clásico mediado por HLA de clase II, las células del sistema inmune innato - especialmente las que conforman el sistema mononuclear-fagocítico (SMF - macrófagos y células dendríticas) – son capaces de detectar moléculas o sustancias potencialmente dañinas para el organismo [65]. Por un lado, reconocen patrones moleculares característicos de patógenos externos, como por ejemplo el lipopolisacárido (LPS) bacteriano, que se conocen como *patrones moleculares asociados a patógenos* (PAMPs).

Sin embargo, se ha confirmado que estas células también son capaces de reaccionar frente a sustancias propias del organismo, situadas fundamentalmente a nivel intracelular, como son el DNA, las proteínas S100 o la HMBG, el ATP, los ácidos grasos libres o el AU; dichas sustancias se exponen al SMF sólo si se altera la integridad de la membrana celular, como por ejemplo por patógenos externos; dicha liberación activa a las células del SMF que generan una respuesta inflamatoria que, añadida a la mediada por HLA-II, potencia la respuesta inmune (por tanto, actúan como haptenos) para contener el patógeno. A estas sustancias se las conoce como *patrones moleculares asociados a daño* (DAMPs).

## I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL.



**Figura 9: Representación gráfica de las moléculas HLA (MHC) presentación antigénica y la respuesta de células T. Las células dendríticas (DC) detectan antígenos y los expresan unidos a las moléculas MHC de clase I y II. En presencia de partículas PAMP y/o DAMP la célula dendrítica se activa de forma óptima para iniciar la respuesta inmune mediada por linfocito T. Tomado y modificado de Rock KL, Nat Rev Rheum 2013**

Sin embargo, en otras ocasiones esta liberación de DAMPs puede resultar contraproducente: por ejemplo, en la necrosis tisular secundaria a un infarto de miocardio o un ictus se genera una respuesta inflamatoria medida por la liberación de estas DAMPs que puede empeorar y agrandar el área dañada (la llamada “zona de penumbra isquémica”) [66].

Se han postulado diversos mecanismos a través de los cuales las células del SMF son capaces de reconocer los cristales de UMS, entre los que se encuentran los receptores TLR2 y TLR4 [67], la interacción directa de los cristales con los lípidos de su membrana [68], y la participación de anticuerpos anticristal [69] o de fracciones del complemento [70].

## I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL.

Sea cual sea el mecanismo último, esa interacción conlleva una serie de reacciones a nivel intracelular, fundamentalmente a través del macrocomplejo proteico conocido como inflamasoma NLRP3 [71], que finalmente es capaz de activar la caspasa 1, enzima con actividad proteolítica que escinde la pro-IL1, liberando la interleuquina 1-beta, principal citoquina inflamatoria asociada a los cristales de AU [72].

Es importante destacar que tanto el NLRP3 como la IL-1 son también activados por otros cristales, como los de pirofosfato cálcico [71], los de hidroxapatita [73] y, muy relevante, los cristales de colesterol en las placas de ateroma [74,75].

Además, numerosos patógenos también son reconocidos por esta vía [76].

Los efectos conocidos de la IL-1, tanto en su forma IL-1-alfa como IL-1-beta, son muy variados [77]: es la principal citoquina pirógena, estimula la producción de otras citoquinas pro-inflamatorias (IL-6, TNF-alfa); induce la expresión de enzimas proinflamatorias (COX-2, fosfolipasa A2, sintasa de óxido nítrico); favorece la expresión en membrana de moléculas de adhesión celular (ICAM, ECAM) para favorecer la leucoaféresis, especialmente de neutrófilos; y estimula la secreción de factores de crecimiento vascular que conllevan vasodilatación y neoangiogénesis.

Se ha demostrado que los niveles de IL-1, y secundariamente de TNF-alfa, IL-6, proteína C reactiva (PCR) y leucocitos, se correlacionan con los niveles plasmáticos de AU [78].

Teniendo en cuenta todo lo comentado hasta el momento, la presencia de cristales de UMS en pacientes con HUA podría asociarse con un aumento del riesgo de EC por arteriosclerosis acelerada. En la actualidad no se recomienda tratamiento



## I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL.

farmacológico de la HUA, excepto en casos de gota o litiasis renal úrica, ya que por el momento no se ha demostrado un beneficio adicional fuera de estas condiciones [79]. Si se demuestra un efecto perjudicial de los depósitos silentes de cristales de UMS en el riesgo CV, dicho efecto podría ser potencialmente reversible mediante tratamiento farmacológico.





## II. JUSTIFICACIÓN

## II. JUSTIFICACIÓN.

La HU asintomática se encuentra con cierta frecuencia en pacientes ingresados por un evento coronario. Sin embargo, si se trata de un factor riesgo de enfermedad cardiovascular o un epifenómeno del síndrome metabólico no ha sido determinado hasta la fecha. La presencia de depósitos silentes de cristales de UMS en estos pacientes podría influir en su riesgo cardiovascular como ocurre en pacientes con gota. Este hecho no ha sido evaluado hasta la fecha

El presente estudio es relevante al analizar una población no seleccionada de pacientes, consecutivos, ingresados por SCASEST, con una rigurosa metodología, alta fiabilidad de los datos y mínimas pérdidas en el seguimiento. A partir de estos datos, se analiza la asociación de los cristales de UMS con la severidad de la aterosclerosis coronaria.

Los resultados obtenidos aportan información sobre este escenario hasta ahora no descrita, lo que podría contribuir a una mejor comprensión de la relación entre los cristales de UMS y la aterosclerosis, y a una adecuada valoración del riesgo cardiovascular global de los pacientes hiperuricémicos.



### III. OBJETIVOS

### III. OBJETIVOS.

#### III.1. Objetivo general

Evaluar la influencia de la presencia de depósitos asintomáticos de cristales de UMS en la extensión y severidad de la aterosclerosis coronaria de pacientes ingresados por SCASEST.

Para ello, se definieron 3 subgrupos de pacientes: normouricémicos, hiperuricémicos sin cristales e hiperuricémicos con cristales.

#### III.2. Objetivos específicos:

##### III.2.a. Objetivo primario

- Evaluar la asociación entre el depósito asintomático de cristales de UMS y la presencia y extensión de enfermedad y calcificación coronaria.

##### III.2.b. Objetivos secundarios

- Describir las variables angiográficas, definidas como número de vasos coronarios, número de lesiones significativas y tipo de revascularización en los distintos subgrupos. Analizar su asociación con la presencia de cristales de UMS
- Cuantificar en los pacientes ingresados por SCASEST, la proporción de pacientes normo e hiperuricémicos, empleando como factor diferencial la presencia de cristales de UMS
- Analizar el perfil clínico de los pacientes ingresados por SCASEST con normo e hiperuricemia, con o sin depósito de cristales de UMS, así como

### III. OBJETIVOS.

su riesgo isquémico evaluado en las escalas de riesgo habituales y sus hallazgos ecocardiográficos

- Analizar el pronóstico a corto y medio plazo de los pacientes con depósito de cristales en comparación con la población normouricémica e hiperuricémica sin cristales a través de la aparición de nuevos eventos cardiovasculares.





#### IV. MATERIAL Y MÉTODOS

## IV. MATERIAL Y MÉTODOS.

### IV.1. Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo de corte transversal y seguimiento prospectivo, controlado, en un único centro de ámbito hospitalario

### IV.2. Población de estudio.

Se incluyó de forma consecutiva a todos los pacientes ingresados con diagnóstico de SCASEST en la sección de Cardiología del Hospital General Universitario de Elda durante un periodo de 18 meses (Mayo 2013-Noviembre 2014).

Dicho departamento de salud dispone de 410 camas asistenciales y da cobertura sanitaria especializada a más de 200.000 habitantes.

### IV.3. Criterios de inclusión

- Ingreso por un evento coronario agudo
  - SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación persistente del ST (subclasificado a su vez en IAMSEST o en Angina Inestable según la elevación o no de enzimas de daño miocárdico, respectivamente)
- Hiperuricemia asintomática (HUA)
  - Definida por niveles de AU iguales o superiores a 7 mg/dl, presente en el momento del ingreso
  - En aquellos casos con niveles de AU en el momento del ingreso de entre 6 y 7 mg/dl, se revisaron las analíticas previas, y se seleccionaron en caso de presentar hiperuricemia en el último año (con objeto de evitar perder pacientes con falsa normouricemia (NU) en relación al proceso inflamatorio agudo [80])



#### IV. MATERIAL Y MÉTODOS.

- Normouricemia (NU) (grupo control)

Aquellos pacientes que ingresaron por SCASEST durante el período de reclutamiento [abril 2013-diciembre 2014] pero mostraron NU mantenida en sus registros analíticos (sin ninguna determinación superior a 6,8) fueron seleccionados como grupo control, ya que es imposible que presenten depósito de cristales de UMS

#### IV. 4. Criterios de exclusión

- SCACEST (síndrome coronario agudo con elevación persistente del ST)
- Abordaje conservador. Estrategia de manejo inicial del SCA mediante tratamiento médico, sin realización de estudio invasivo angiográfico, a criterio del clínico responsable del paciente. Las razones para no indicar CNG tras un SCASEST en dichos enfermos fueron las siguientes:
  - Test de isquemia negativo
  - Conocimiento previo de una anatomía coronaria no revascularizable
  - Edad avanzada
  - Comorbilidad importante, la principal de ellas la insuficiencia renal avanzada con posibilidad de empeoramiento tras el uso de contraste nefrotóxico
  - Rechazo del paciente
- Tratamiento hipouricemiante en pacientes con HUA en el momento del ingreso hospitalario
- Empeoramiento de la función renal al ingreso (definido como un incremento en los niveles de creatinina sérica (Cr) igual o superior a 1 mg/dl respecto a los valores previos); el objetivo de este criterio es evitar incluir a pacientes con

#### IV. MATERIAL Y MÉTODOS.

elevación de niveles de AU puntual como resultado de su empeoramiento de función renal

- Gota referida por el paciente o presencia de tofos en el examen físico
- Enfermedad articular inflamatoria sistémica, como lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) y espondilitis anquilosante (EA).
- Rechazo del paciente a entrar en el estudio

#### IV. 5. Recogida de variables

##### IV. 5. 1. Variables principales: Variables angiográficas

###### 1.1. Variable angiográfica principal:

###### -Severidad de la calcificación coronaria.

La presencia y extensión de la calcificación coronaria fue evaluada de forma ciega por un observador único y experto en el momento de la angiografía coronaria empleando un score previamente descrito [81].

###### Clasificación:

- Ausente
- Ligera: Calcificación escasamente visible en el examen
- Moderada: Calcificación claramente visible pero de bajo grado
- Grave: Calcificación obvia y extensa

###### 1.2. Variables angiográficas secundarias:

###### -Número de lesiones coronarias significativas

Estenosis igual o superior al 50% del diámetro de la arteria determinado por análisis visual en la angiografía convencional.

###### -Número de vasos coronarios

#### IV. MATERIAL Y MÉTODOS.

- Arteria coronaria derecha (CD) o sus ramas, descendente posterior (DP) y tronco posterolateral (TPL)
- Arteria descendente anterior (DA) o sus ramas (1ª y 2ª Diagonal)
- Arteria circunfleja (CX) o sus ramas, obtusa margina (OM) y marginales.

#### Clasificación:

- 0 vasos coronarios o arterias coronarias sin lesiones
- 1 vaso coronario
- 2 vasos coronarios
- Enfermedad de tronco coronario izquierdo (TCI) o enfermedad de 3 vasos.

#### **-Tipo de revascularización actual**

- Ninguna, en ausencia de lesiones significativas o con anatomía coronaria previa no revascularizable
- ACTP o CABG según el número de vasos coronarios, a criterio del cardiológico intervencionista

#### **IV. 5. 2. Variables secundarias**

##### **2.1. Variables demográficas**

- Edad (años)
- Sexo
- Etnia (caucásica, negra, gitana)
- Peso
- Talla

## 2.2. Variables clínicas

### 2.2.1. Factores de riesgo CV

- Tabaquismo. Definido como el consumo actual o previo de tabaco
- HTA. Definida como un diagnóstico previo de la misma, uso de medicación antihipertensiva o determinación de la una presión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg.
- DLP. Definida como un diagnóstico previo de la misma, uso de medicación hipolipemiente o niveles de lípidos por encima del límite superior de referencia (colesterol total mayor de 200 mgr/dl, triglicéridos superiores a 150 mgr/dl).
- DM. Se definió como una determinación de glucemia plasmática en ayunas mayor de 126 mgr/dl o uso de medicación antidiabética.
  - Tipo de diabetes (tipo 1 o tipo 2)
  - Tratamiento en el momento del ingreso (dietético, antidiabéticos orales, insulina o ambos)
  - Presencia o no de complicaciones microangiopáticas (nefropatía, neuropatía, retinopatía).

### 2.2.2. Enfermedad cardiovascular previa

#### - Enfermedad coronaria:

- Antecedente previo de EC o no
- Tipo de revascularización coronaria previa (ninguna, angioplastia coronaria (ACTP) o cirugía de bypass coronario (CABG)).

#### - Enfermedad cerebrovascular:

#### IV. MATERIAL Y MÉTODOS.

- Antecedente previo de ictus o AIT o no
- Tipo de revascularización carotídea (ninguna, percutánea o quirúrgica).

#### - Enfermedad vascular periférica:

- Antecedente previo o no
- Tipo de revascularización (ninguna, percutánea o quirúrgica)

#### **2.2.3. Tratamientos previos**

Se refiere a los tratamientos farmacológicos que recibía el paciente en su domicilio en el día del ingreso hospitalario por el episodio índice

#### Diuréticos

- Tipo: Tiazidas, diuréticos de asa, ahorradores de potasio o combinación de 2 o más de ellos

#### Antiagregantes

- Tipo: Ácido acetilsalicílico (AAS), otros antiagregantes (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) o combinación de 2 o más de ellos

#### Anticoagulantes

- Tipo: Acenocumarol o nuevos anticoagulantes orales (NACOs)

#### Beta-bloqueantes

#### Calcio Antagonistas (CAA) (Dihidropiridinas y no dihidropiridinas)

#### Nitratos

Ivabradina

Ranolazina

IECAs o ARA II

Alfa-bloqueantes

Hipolipemiantes

- Tipo: Estatinas, otros hipolipemiantes (ezetimibe, resinas, ácidos omega 3) o combinación de 2 o más de ellos

#### **2.2.4. Evento coronario actual**

Tipo de evento coronario actual

- Angina Inestable
- IAMSEST. Dentro de éstos últimos, se determinó la clase funcional Killip y Kimball (KK), que consiste en un criterio de estratificación pronóstica individual de los pacientes con IAM, habiéndose demostrado en numerosos estudios un aumento de la mortalidad a mayor empeoramiento de la clase funcional.

Los pacientes se clasificaron en clases funcionales de la siguiente manera:

- Clase Killip I: Paciente sin signos ni síntomas de insuficiencia cardiaca (ICC)
- Clase Killip II: Pacientes con estertores o crepitantes húmedos, tercer ruido cardiaco o aumento de la presión venosa central (PVC)
- Clase Killip III: Paciente con edema agudo de pulmón (EAP)

#### IV. MATERIAL Y MÉTODOS.

- Clase Killip IV: Pacientes en shock cardiogénico, hipotensión arterial (presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg) y evidencia de vasoconstricción periférica (oliguria, cianosis o diaforesis)

#### Cuantificación del riesgo. Escalas TIMI y GRACE

La evaluación cuantitativa del riesgo es útil para la toma de decisiones en la práctica clínica. En el SCA, se han desarrollado diversas clasificaciones (scores) a partir de distintas poblaciones para calcular los riesgos isquémico y hemorrágico. Entre las múltiples clasificaciones predictoras de riesgo de episodios isquémicos a corto o medio plazo, las clasificaciones de riesgo Global Registry of Acute coronary Events (GRACE) y Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) son las más utilizadas, presentando algunas diferencias en cuanto a poblaciones, resultados clínicos y ventanas temporales, así como en la presentación clínica o hemodinámica, ECG, determinaciones analíticas y tratamiento.

Según comparaciones directas, la escala GRACE es la que proporciona una estratificación de riesgo más precisa tanto al ingreso como al alta, aunque su cálculo es más complicado dificultando su aplicación en la práctica clínica habitual. La clasificación de riesgo TIMI, que utiliza sólo 6 variables, es más simple de utilizar, pero su precisión discriminatoria es inferior a la del sistema GRACE.

#### Escala de riesgo TIMI [82]

Mediante la clasificación de riesgo TIMI se estima la probabilidad de mortalidad por cualquier causa, infarto agudo de miocardio o isquemia severa recurrente con necesidad de revascularización urgente a los 14 días de su evaluación. Para calcular el riesgo TIMI, las variables analizadas son las siguientes:

#### IV. MATERIAL Y MÉTODOS.

- Edad mayor de 65 años
- Presencia de al menos 3 factores de riesgo de cardiopatía isquémica (historia familiar de cardiopatía isquémica, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia o fumador activo)
- Enfermedad coronaria significativa (lesión coronaria previa del 50% o más)
- Cambios dinámicos del segmento ST en la presentación clínica
- Angina previa (al menos 2 episodios en las 24 horas previas al ingreso)
- Tratamiento con aspirina en los 7 días previos
- Elevación de enzimas cardíacas

La presencia de cada una de las variables suma un punto y su ausencia ninguno, obteniendo una puntuación posible de 0 a 7. Con estos datos, se clasifica a los pacientes en tres grupos: bajo riesgo si suman entre 0 y 2 puntos, con una probabilidad de eventos según el estudio TIMI 11 B entre 4,7% y 8,3% a los 14 días; riesgo intermedio si suman 3 o 4 puntos (probabilidad de eventos entre 13,2% y 19,9%); alto riesgo si suman entre 5 y 7 puntos (probabilidad de eventos entre 26,2% y 40,9% a los 14 días).

#### Escala GRACE [83,84]

Se calcula el riesgo de muerte durante el ingreso según la escala GRACE con las siguientes variables:

- Cuantitativas: edad (años), frecuencia cardíaca (latidos por minuto), tensión arterial sistólica (mmHg), creatinina (mgr/dl) e insuficiencia cardíaca según la escala de Killip previamente definida.



#### IV. MATERIAL Y MÉTODOS.

- Cualitativas: elevación de enzimas cardíacas, parada cardíaca al ingreso y cambios dinámicos del segmento ST (descenso o ascenso transitorio de al menos 0.05 mv, coincidiendo con los episodios de dolor torácico junto con la normalización de dichas alteraciones al ceder el dolor)

La puntuación en la escala puede variar entre 0 y 258 puntos. Se divide a los pacientes en 3 grupos: bajo, intermedio y alto riesgo según la puntuación obtenida. Así, los pacientes con score de riesgo GRACE  $\leq$  108 puntos se clasifican como de bajo riesgo (mortalidad hospitalaria menor del 1%), los que presentan score entre 109 y 140 como de riesgo intermedio (mortalidad hospitalaria entre 1 y 3%) y los de score mayor de 140 puntos como de alto riesgo (mortalidad hospitalaria mayor del 3%).

Se estima también el riesgo de muerte desde el alta a los 6 meses según la escala GRACE mediante las siguientes variables:

- Cuantitativas: edad (años), frecuencia cardíaca (latidos por minuto), tensión arterial sistólica (mmHg), creatinina (mgr/dl) e insuficiencia cardíaca según la escala de Killip previamente definida.
- Cualitativas: angioplastia durante el ingreso, cirugía de derivación aortocoronaria durante el ingreso, historia previa de infarto, descenso del ST en el electrocardiograma y elevación de enzimas cardíacas.

Con estos datos, se obtiene la puntuación de riesgo GRACE a los 6 meses, siendo de bajo riesgo los pacientes con puntuación menor de 88 puntos (mortalidad a los 6 meses menor del 3%), de riesgo intermedio los que presentan entre 89 y 118

(mortalidad a los 6 meses entre 3 y 8 %) y de alto riesgo los que suman más de 118 puntos (mortalidad a los 6 meses mayor del 8%).

### 2.3. Variables ecocardiográficas

A todos los pacientes incluidos, se les realizó una ecocardiografía transtorácica (ETT) (Phillips IE 33) por su cardiólogo responsable según práctica clínica habitual. Se registraron las siguientes variables de los informes ecocardiográficos disponibles en su base de datos.

- Fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). Parámetro más habitualmente utilizado para la valoración global de la función sistólica, considerado el principal marcador pronóstico en la mayoría de las cardiopatías. Se estimó mediante Modo M y método de Simpson biplanar. En función de la FE, se clasificó la función sistólica en las siguientes categorías:
  - Normal (FEVI > 55 %)
  - Deprimida:
    - Limite bajo de la normalidad: FEVI 50-55%
    - Ligera: FEVI 45-50%
    - Moderada: 30-45%
    - Severa: FEVI < 30%
- Hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Estimación de la masa miocárdica medida por Modo M. En función del grosor ventricular, distinguimos las siguientes categorías de severidad:
  - Ligera: 11-13 mm
  - Moderada: 13-15 mm
  - Severa: > 15 mm

#### IV. MATERIAL Y MÉTODOS.

- Disfunción diastólica (DD). Definida como la alteración de la relajación ventricular. La morfología del llenado ventricular muestra dos ondas de velocidades pico muy variables; la primera de ellas llamada onda E se produce durante la fase de llenado rápido y la segunda onda A responde a la contracción auricular. Los parámetros valorados en el Doppler transmitral son la Onda E y A, su cociente E/A, el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), el tiempo de deceleración de la onda E (TDE). Con el Doppler tisular (DTI) a nivel del anillo mitral, valoramos la onda E' para la estimación del cociente E/E'. En base a dichos hallazgos ecocardiográficos, podemos clasificar la disfunción diastólica en 4 categorías.
  - Patrón normal. Velocidad pico de onda E normal (70-120 cm/seg) mayor que la velocidad pico de onda A (30-100 cm/seg), cociente E/A > 1 y TDE (140-240 msec) y TRIN (70-100 msec) normales
  - Disfunción diastólica ligera o grado I. Retraso en la relajación ventricular con velocidad pico de onda E reducida y velocidad pico de onda A aumentada, un cociente E/A < 1 y alargamiento del TDE y TRIV
  - Disfunción diastólica grado II o patrón pseudonormal. Patrón similar al normal con una velocidad pico de onda E > onda A, cociente E/A > 1 y TDE y TRIV normales, pero con un patrón diagnóstico a través del DTI, con onda E' reducida, cociente E'/A' < 1 y un cociente E/E' aumentado.
  - Disfunción diastólica grado III y tipo IV o patrón restrictivo. Onda E alta, con una relación E/A > 2 y acortamiento del TDE y TRIV. En función de la respuesta a las maniobras de Valsalva, se subclasifica en patrón restrictivo reversible o tipo III (si con dichas maniobras cambia a una

#### IV. MATERIAL Y MÉTODOS.

morfología de disfunción diastólica ligera o grado I) o irreversible o tipo IV (en ausencia de respuesta)

- Valvulopatías. Se identificó la presencia o ausencia de estenosis aórtica (EAo) e Insuficiencia mitral (IM) así como la severidad de ellas. Se registró la presencia de EAo por ser la valvulopatía más frecuente, generalmente de origen degenerativo y en la que se postula que influyen, a parte de la edad, muchos de los FRCV clásicos y también la presencia de IM por la alta prevalencia de IM funcional en pacientes post-IAM.

#### 2.4 Variables ecográficas articulares

A todos los pacientes con hiperuricemia, se les realizó una exploración ecográfica (Logic 9, General Electric) a nivel de ambas primeras articulaciones metatarsfalángeas (MTFs), en posición dorsal y medial, y de ambas rodillas, en extensión completa para evaluar los recesos suprapatelar y parapatelar lateral y medial; en flexión de 45°, para evaluar los tendones cuadriceps y rotuliano; y en flexión forzada, para evaluar el cartílago hialino condilar.

Dicha sistemática siguió los estándares actuales de evaluación ecográfica articular [85]. Se realizó una búsqueda de los siguientes signos ecográficos que son sugerentes de depósito de cristales de UMS:

- Derrame articular
- Signo de doble contorno
- Signo de tormenta de nieve
- Presencia de tofos a nivel articular o tendinoso

#### IV. MATERIAL Y MÉTODOS.

La identificación de estos signos se realizó siguiendo las definiciones comúnmente empleadas en la literatura [86]. Se registraron las imágenes en el disco duro del aparato con el número del paciente en el estudio para su posterior revisión.

Este estudio ecográfico no se realizó en los pacientes normouricémicos dada la ausencia de depósito de cristales de UMS por su normouricemia mantenida

##### **2.5. Variables analíticas**

- Creatin-quinasa (CK): Se consideró positiva la determinación de niveles por encima del límite superior de la normalidad.

- Troponina I (TnI): Se consideró positiva la determinación de niveles por encima del límite superior de la normalidad, al menos 6 horas después del inicio de los síntomas isquémicos.

- Perfil lipídico: Colesterol total (Col T), triglicéridos (TG), y sus fracciones LDL y HDL

- Hemoglobina glicosilada (HbA1c)

- Función renal:

- Nivel de Cr sérica

- Aclaramiento de creatinina (Cl Cr) estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault [87], definiendo la presencia de Insuficiencia renal como la presencia de un filtrado glomerular inferior a 60ml/minuto/1.73 m<sup>2</sup> en la analítica efectuada al ingreso

- Ácido úrico:

- AU determinado en el momento del ingreso

- Valor medio de AU en el año previo.

#### **IV. 6. Manejo clínico de los pacientes**

Desde el punto de vista cardiológico, el manejo de los pacientes ingresados se realizó según práctica clínica habitual por su cardiólogo responsable. La obtención de los datos clínicos, analíticos y ecocardiográficos fue llevada a cabo de forma paralela por el investigador principal, sin interferir en dicho manejo clínico.

Las variables principales de tipo angiográfico fueron evaluadas por un cardiólogo hemodinamista experto, desconocedor de los datos clínicos y del status hiperuricemia-cristales de los pacientes.

Durante su ingreso, aquellos pacientes con HUA fueron evaluados por un reumatólogo con entrenamiento en ecografía musculoesquelética, desconocedor de los datos clínicos y angiográficos de cada paciente.

Se realizó de forma sistemática una ecografía articular a nivel de ambas primeras articulaciones metatarsofalángicas (MTFs), en posición dorsal y medial, y de ambas rodillas. En el caso de identificarse algunos de los signos ecográficos mencionados previamente de depósito de cristales de UMS, se propuso al paciente punción-aspiración guiada por ecografía con el objetivo de confirmar la presencia de cristales de UMS al microscopio óptico de luz polarizada.

En un segundo tiempo, tanto el líquido sinovial como las imágenes ecográficas fueron revisados por un segundo reumatólogo, también desconocedor de los datos clínicos del paciente. En caso de discrepancia entre observadores, se realizó una revisión conjunta hasta alcanzar un acuerdo.

#### **IV. 7. Seguimiento clínico**

Se ha analizado a día 1 de Febrero 2015 si los pacientes incluidos en el estudio han presentado tras el alta hospitalaria índice alguna de los siguientes eventos: muerte de cualquier causa; muerte CV; nuevo ingreso por SCACEST; nuevo ingreso por SCASEST (AI o IAMSEST); y necesidad de nueva revascularización. El registro de estos datos se ha realizado mediante revisión de historia clínica electrónica y seguimiento telefónico.

#### **IV. 8. Cálculo del tamaño muestral y análisis estadístico**

##### **IV. 8.1. Cálculo del tamaño muestral**

Estimamos necesario el reclutamiento de 100 pacientes. Este estudio no se ha realizado previamente, por lo que no podemos hacer un cálculo estadístico de tamaño muestral a priori.

Como promedio, ingresan en el servicio de Cardiología por semana unos 15 pacientes con un evento coronario. De esos, aproximadamente un 20% presentan hiperuricemia asintomática y un 5 % gota (muchos de ellos desarrollan episodios agudos durante el ingreso). Como se ha mencionado anteriormente, diversos estudios han mostrado que aproximadamente un 25% de los pacientes con hiperuricemia asintomática presentan depósito de cristales de urato. Por tanto, y teniendo en cuenta los criterios de reclutamiento, consideramos factible y suficiente un tamaño muestral de alrededor de 100 pacientes para conseguir una suficiente representación de cada uno de los subgrupos y estimar diferencias estadísticas en los factores arterioscleróticos.

#### IV. 8. 2. Análisis estadístico

Las variables dicotómicas se presentan como frecuencias (porcentajes). La comparación de variables dicotómicas se realizó con el test de la Chi cuadrado. Las variables numéricas se presentan como mediana y percentil 25-75 al no seguir una distribución normal. La comparación de los grupos para las variables continuas se realizó con el test de la U de Mann-Whitney y la H de Kruskal Wallis.

Las variables a estudio principales fueron la presencia de calcificación coronaria moderada-severa, la presencia de enfermedad multivaso o afectación de tronco de coronaria izquierda, y el número de lesiones coronarias significativas. La asociación entre las distintas variables principales y la presencia de cristales de UMS se estimó mediante un análisis de regresión simple (logística para variables dicotómicas y lineal para variables cuantitativas). Se calcularon las odds ratio (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% en la regresión logística y el coeficiente beta y los IC del 95% en la regresión lineal.

En caso de asociación estadísticamente significativa, posteriormente se construyó un modelo multivariante con objeto de ajustar por posibles factores de confusión. Se consideró como factor de confusión a aquellas variables secundarias que cumplieron las siguientes dos condiciones: 1) asociación con la variable explicativa principal (presencia de cristales de UMS, asociación evaluada mediante la distribución por subgrupos), y 2) asociación con las distintas variables de estudio (evaluada mediante análisis de regresión simple). Para este análisis las variables cuantitativas fueron transformadas en variables categóricas. Aquellas variables que cumplieron ambas



#### IV. MATERIAL Y MÉTODOS.

condiciones, o que se consideraron clínicamente relevantes, se incluyeron en el modelo de regresión logística múltiple.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p$  inferior a 0,05. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0 (IBM, Chicago, Illinois, Estados Unidos) para realizar el análisis estadístico.





**V.RESULTADOS**

## V.I. Características generales de los pacientes incluidos

### V.I.a. Variables clínicas

Se reclutaron 143 pacientes para este estudio, pero tres fueron excluidos por imposibilidad para la realización de ecografía articular, por lo que el tamaño muestral final ha sido de 140 pacientes. Sus características generales se muestran con detalle en la Tabla 1.

De estos datos podemos destacar que eran mayoritariamente pacientes de edad avanzada (mediana de edad de 71 años) y varones (76.4%). El motivo de ingreso principal fue el IAMSEST (73.9%). Un 36.4% de los pacientes ya habían presentado EC con anterioridad, un 10% tenía antecedentes de EAP y un 6,4% de EAC.

La prevalencia de FRCV en la muestra se puede considerar elevada, especialmente respecto a la HTA (74.3%) y la historia de consumo de tabaco (73.6%). Eran dislipémicos el 63.6% y diabéticos el 41.1%, presentando además como promedio sobrepeso al ingreso (mediana de índice de masa corporal – IMC – 26.1 kg/m<sup>2</sup>).

La mediana de uricemia al ingreso fue de 6.7 mg/dl (p25-75 5.2-7.6) mientras que para el aclaramiento de creatinina la mediana fue de 65 ml/min (55-70).

Respecto a los tratamientos al ingreso, un 39,3% de los pacientes se encontraba en tratamiento diurético, más de la mitad de los pacientes tomaban un IECA o ARA-II y una estatina, el 49,3% de los pacientes recibía antiagregación y un 31,4% llevaba beta-bloqueantes.

V. RESULTADOS.

**Tabla 1: Características de los pacientes incluidos. Diferencias por subgrupos basadas en la identificación de cristales de UMS.**

|                               | Población total     | Subgrupos           |                         |                         |                  |                 |
|-------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|-----------------|
|                               | n=140               | NU [n=66]           | HU sin cristales [n=61] | HU con cristales [n=13] | p <sup>†</sup>   | p <sup>††</sup> |
| Edad, años                    | 71,5<br>(61,0-79,8) | 72,0<br>(61,0-80,0) | 71,0<br>(57,0-80,5)     | 70,0<br>(61,0-75,0)     | 0,943            | 0,994           |
| Edad, cuartiles, n (%)        |                     |                     |                         |                         | 0,979            | 0,804           |
| C1 (<61,0)                    | 34 (24,3)           | 15 (22,7)           | 16 (26,2)               | 3 (23,1)                |                  |                 |
| C2 (61,0-71,5)                | 36 (25,7)           | 17 (25,8)           | 15 (24,6)               | 4 (30,8)                |                  |                 |
| C3 (71,5-79,8)                | 35 (25,0)           | 17 (25,8)           | 14 (23,0)               | 4 (30,8)                |                  |                 |
| C4 (>79,8)                    | 35 (25,0)           | 17 (25,8)           | 16 (26,2)               | 2 (15,4)                |                  |                 |
| Hombres, n (%)                | 107 (76,4)          | 48 (72,7)           | 47 (77,0)               | 12 (92,3)               | 0,311            | 0,282           |
| AU al ingreso, mg/dL          | 6,7<br>(5,2-7,6)    | 5,1<br>(4,18-5,8)   | 7,4<br>(7,1-8,5)        | 7,9<br>(7,4-9,2)        | <b>&lt;0,001</b> | 0,088           |
| ClCr, mL/min                  | 65,0<br>(55,0-70,0) | 65,0<br>(60,0-70,0) | 63,0<br>(50,0-87,4)     | 62,6<br>(44,0-71,0)     | 0,494            | 0,230           |
| ClCr<60mL/min, n (%)          | 43 (30,7)           | 11 (16,7)           | 26 (42,6)               | 6 (46,2)                | <b>0,003</b>     | 0,816           |
| Historia de EC, n (%)         | 51 (36,4)           | 19 (28,8)           | 28 (45,9)               | 4 (30,8)                | 0,122            | 0,317           |
| Historia de EAC, n (%)        | 9 (6,4)             | 4 (6,1)             | 3 (4,9)                 | 2 (15,4)                | 0,372            | 0,210           |
| Historia de EVP, n (%)        | 14 (10,0)           | 4 (6,1)             | 9 (14,8)                | 1 (7,7)                 | 0,253            | 0,680           |
| Tratamiento al ingreso, n (%) |                     |                     |                         |                         |                  |                 |
| Antiagregación                | 69 (49,3)           | 31 (47,0)           | 33 (54,1)               | 5 (38,5)                | 0,634            | 0,422           |
| B-Bloq                        | 44 (31,4)           | 17 (25,8)           | 25 (41,0)               | 2 (15,4)                | 0,643            | 0,115           |
| IECAs o ARA II                | 81 (57,9)           | 34 (51,5)           | 38 (62,3)               | 9 (69,2)                | 0,321            | 0,757           |
| Diureticos                    | 55 (39,3)           | 19 (28,8)           | 29 (47,5)               | 7 (53,8)                | 0,102            | 0,678           |
| Estatinas                     | 79 (56,4)           | 36 (54,5)           | 37 (60,7)               | 6 (46,2)                | 0,720            | 0,414           |
| Ingreso por IAMSEST, n (%)    | 103 (73,6)          | 53 (80,3)           | 41 (67,2)               | 9 (69,2)                | 0,231            | 1,000           |

Datos expresados como medianas (P25-P75) salvo especificado de manera diferente. UMS: urato monosódico; NU: normouricemia; HU: hiperuricemia; AU: ácido úrico; ClCr: aclaramiento de creatinina; EC: enfermedad coronaria; EAC: enfermedad arterial cerebral; EVP: enfermedad vascular periférica; B-Bloq: beta-bloqueantes; IECA: inhibidores de la enzima convertora de angiotensina; ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del ST. †comparación entre los tres subgrupos. ††comparación entre subgrupos con HU.

Respecto a las variables clínicas de valoración de riesgo, la puntuación mediana al ingreso en la escala TIMI fue de 4 (RIC 3-5). La puntuación mediana en la escala GRACE al ingreso para mortalidad durante el ingreso fue de 136, lo que implica un riesgo intermedio como promedio; la puntuación mediana para la predicción de

## V. RESULTADOS.

mortalidad en los 6 meses siguientes al alta fue de 116, equivaliendo también a un riesgo intermedio.

### V.I.b. Variables ecocardiográficas

Los datos ecocardiográficos de los pacientes incluidos en el estudio se presentan con detalle junto a la comparación por subgrupos en la sección **V.III.b**. A destacar que un 74,3% de los pacientes incluidos presentaba una FEVI normal, mientras que un 15% mostraba una FEVI moderada-severamente deprimida. Respecto a la disfunción diastólica, el 80% de los pacientes presentaba un grado I o disfunción ligera, un 9,3% un grado II y no se identificó ningún paciente con patrón restrictivo. En cuanto a hipertrofia ventricular izquierda, la mayoría (51,4%) tenía hipertrofia ligera y sólo un 3,6% un grado severo.

Respecto a la presencia de valvulopatías, se objetivó estenosis aórtica en un 15,7% de los pacientes, siendo ésta moderada en 5% y severa en un 4,3%. En cuanto a insuficiencia mitral, la presentó el 55% de los pacientes, siendo en su mayoría ligera (43,6%).

### V.I.c. Variables angiográficas

Sus características generales se muestran con detalle en la Tabla 2. En cuanto al tipo de revascularización coronaria, se realizó angioplastia en el 67,1% de los casos, cirugía de revascularización coronaria en el 11,4% y no se realizó ninguna intervención invasiva en el 21,4%.

En el 70% de los casos estaba presente algún grado de calcificación coronaria. En el 32,1% el grado era leve, moderado en el 17% y severo en el 20,7%. El 8,6% de los

## V. RESULTADOS.

pacientes tenía coronarias normales o sin lesiones significativas en la coronariografía, el 21,4% enfermedad de un vaso, el 27,9% enfermedad de 2 vasos y el 42% enfermedad de TCI o 3 vasos coronarios. La mediana de lesiones coronarias significativas fue de 3 (p25-75 2-4).

**Tabla 2: Datos angiográficos. Diferencias por subgrupos basadas en la identificación de cristales de UMS.**

|                                                      | Población total | Subgrupos |                         |                         |                  |                 |
|------------------------------------------------------|-----------------|-----------|-------------------------|-------------------------|------------------|-----------------|
|                                                      | n=140           | NU [n=66] | HU sin cristales [n=61] | HU con cristales [n=13] | p <sup>†</sup>   | p <sup>††</sup> |
| Calcificación coronaria                              | 98 (70,0)       | 35 (53,0) | 50 (82,0)               | 13 (100)                | <b>&lt;0,001</b> | 0,194           |
| Severidad de calcificación coronaria                 |                 |           |                         |                         | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,001</b>    |
| Ausente                                              | 42 (30,0)       | 31 (47,0) | 11 (18,0)               | 0 (0,0)                 |                  |                 |
| Leve                                                 | 45 (32,1)       | 15 (22,7) | 28 (45,9)               | 2 (15,4)                |                  |                 |
| Moderada                                             | 24 (17,1)       | 10 (15,2) | 10 (16,4)               | 4 (30,8)                |                  |                 |
| Severa                                               | 29 (20,7)       | 10 (15,2) | 12 (19,7)               | 7 (53,8)                |                  |                 |
| Calcificación coronaria moderada o severa            | 53 (37,9)       | 20 (30,3) | 22 (36,1)               | 11 (84,6)               | <b>0,003</b>     | <b>0,002</b>    |
| Lesiones coronarias significativas, mediana (p25-75) | 3 (2-4)         | 3 (1-4)   | 3 (2-5)                 | 4 (3-5)                 | 0,094            | 0,468           |
| Coronarias normales                                  | 12 (8,6)        | 9 (13,6)  | 3 (4,9)                 | 0 (0,0)                 | 0,110            | 1,000           |
| Enfermedad de TCI o 3 vasos                          | 59 (42,1)       | 19 (28,8) | 33 (54,1)               | 7 (53,8)                | <b>0,010</b>     | 0,987           |
| Revascularización coronaria realizada                | 110 (78,6)      | 51 (77,3) | 47 (77,0)               | 12 (92,3)               | 0,448            | 0,282           |
| Tipo de revascularización                            |                 |           |                         |                         |                  |                 |
| Nada                                                 | 30 (21,4)       | 15 (22,7) | 14 (23,0)               | 1 (7,7)                 | 0,108            | 0,401           |
| ACTP                                                 | 94 (67,1)       | 48 (72,7) | 36 (59,0)               | 10 (76,9)               |                  |                 |
| CABG                                                 | 16 (11,4)       | 3 (4,5)   | 11 (18,0)               | 2 (15,4)                |                  |                 |

Datos expresados como n (%), salvo especificado de forma diferente. TCI: tronco coronario izquierdo.

ACTP: angioplastia coronaria percutánea. CABG: cirugía de derivación coronaria. NU: Normouricemia; HU: Hiperuricemia; MSU: Urato monosódico. †comparación entre los tres subgrupos. ††comparación entre subgrupos con HU.

## V.II. Resultados de ecografía articular e identificación de cristales

Según el nivel de AU sérico al ingreso, 66 pacientes (un 46.2%) se clasificaron como normouricémicos, mientras que los restantes 74 pacientes (53.8%) presentaron hiperuricemia al ingreso. En estos casos se realizó ecografía musculo-esquelética según estaba previsto.

Se detectaron signos sugerentes de depósito de cristales en un total de 72 pacientes (97,3%). El signo mayoritario fue la presencia de derrame articular (70 pacientes, 94,6%), mientras que la presencia de otros signos más específicos para el depósito fue menos frecuentes: el signo de doble contorno se encontró en 9 pacientes (12,2%), el signo de tormenta de nieve en 7 pacientes (9,5%) y se identificaron imágenes sugerentes de tofos en 7 pacientes (9,5%). En 16 casos se encontró señal PD a nivel articular, siendo en su mayoría grado 1 (13 pacientes), mientras que señal PD grado 2 se apreció en 2 casos y señal PD grado 3 sólo en 1.

De los 72 pacientes con signos ecográficos de depósito, se realizó artrocentesis a 71 de ellos, siendo rechazado el procedimiento únicamente por una paciente. Por microscopía óptica de luz polarizada se confirmó finalmente el depósito de cristales de UMS en 13 pacientes (17,6% del total de hiperuricémicos incluidos). Estos 13 pacientes se incluyeron pues en el grupo de hiperuricémicos con cristales, mientras que los restantes 61 pacientes (82,4%) se clasificaron como hiperuricémicos sin cristales. El grado de acuerdo entre ambos observadores en el estudio del líquido sinovial fue de un 96% (hubo una discrepancia inicial únicamente en 3 de los 74 líquidos analizados).

### V.III. Comparación por subgrupos entre pacientes con normo e hiperuricemia e identificación de cristales de UMS en éstos últimos.

#### V.III.a. Variables clínicas

En cuanto a los factores de riesgo CV, sólo se detectaron diferencias significativas en HTA e IMC en el grupo de hiperuricémicos frente a normouricémicos, sin que existieran diferencias según la presencia o no de cristales de urato monosódico. Los niveles de ácido úrico al ingreso fueron similares en ambos grupos hiperuricémicos.

Tampoco hubo diferencias en edad, sexo, motivo de ingreso hospitalario, tipo de tratamiento médico al ingreso ni en las variables de cuantificación de riesgo TIMI y GRACE entre ninguno de los 3 subgrupos.

**Tabla 3: Presencia de FRCV en los pacientes incluidos. Diferencias por subgrupos basadas en la identificación de cristales de UMS.**

|                                           | Población total<br>n=140 | Subgrupos           |                            |                            | p <sup>†</sup> | p <sup>††</sup> |
|-------------------------------------------|--------------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|----------------|-----------------|
|                                           |                          | NU<br>[n=66]        | HU sin cristales<br>[n=61] | HU con cristales<br>[n=13] |                |                 |
| IMC, kg/m <sup>2</sup> , mediana (p25-75) | 26,1<br>(24,5-27,7)      | 25,9<br>(23,5-27,1) | 26,6<br>(24,9-29,2)        | 26,9<br>(24,8-27,5)        | <b>0,009</b>   | 0,665           |
| Sobrepeso                                 | 94 (68,1)                | 40 (60,6)           | 44 (74,6)                  | 10 (76,9)                  | 0,191          | 1,000           |
| HTA                                       | 104 (74,3)               | 42 (63,6)           | 50 (82,0)                  | 12 (92,3)                  | <b>0,018</b>   | 0,679           |
| DM                                        | 58 (41,4)                | 28 (42,4)           | 24 (39,3)                  | 6 (46,2)                   | 0,880          | 0,650           |
| DLP                                       | 89 (63,6)                | 38 (57,6)           | 43 (70,5)                  | 8 (61,5)                   | 0,315          | 0,526           |
| Historia de tabaquismo                    | 103 (73,6)               | 48 (72,7)           | 46 (75,4)                  | 9 (69,2)                   | 0,880          | 0,729           |

Datos expresados como n (%), salvo especificado de forma diferente. IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipemia; NU: Normouricemia; HU: Hiperuricemia; UMS: Urato monosódico. †comparación entre los tres subgrupos. ††comparación entre subgrupos con HU.



## V. RESULTADOS.

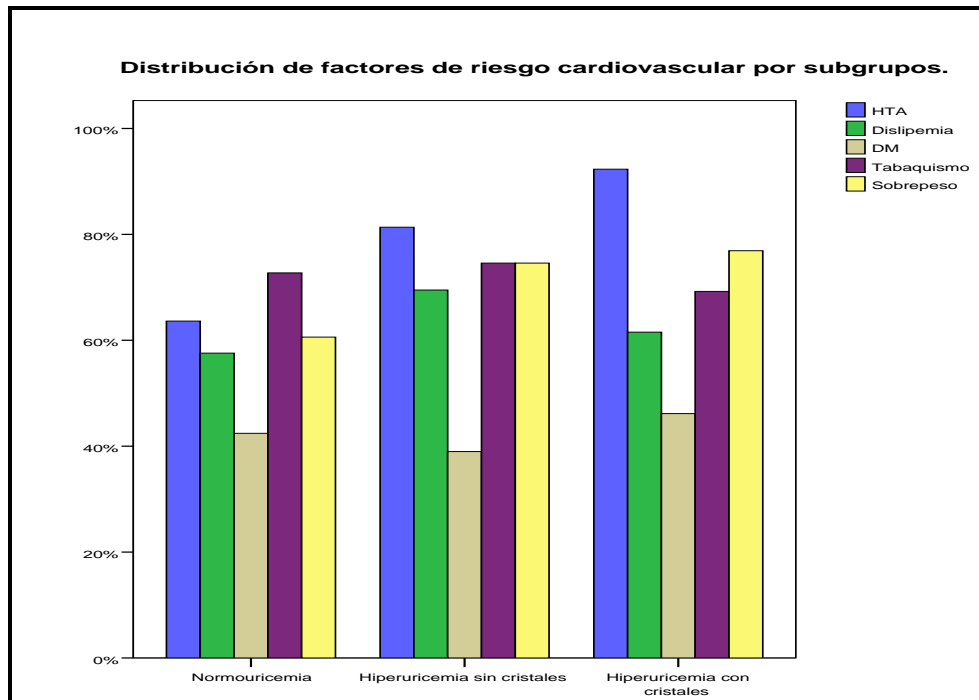


Figura 10: Distribución de Factores de riesgo Cardiovascular por subgrupos

| Tabla 4: Cuantificación de riesgo mediante las escalas TIMI y GRACE en la muestra. Diferencias por subgrupos basadas en la identificación de cristales de UMS. |                     |                     |                         |                         |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|-------|
|                                                                                                                                                                | Población total     | Subgrupos           |                         |                         |       |
|                                                                                                                                                                | n=140               | NU [n=66]           | HU sin cristales [n=61] | HU con cristales [n=13] | p     |
| Puntuación TIMI al ingreso                                                                                                                                     | 4,0 (3,0-5,0)       | 4,0 (2,8-5,0)       | 4,0 (3,0-5,0)           | 4,0 (3,0-5,0)           | 0,445 |
| Puntuación GRACE (al ingreso)                                                                                                                                  | 136,0 (110,3-164,8) | 134,5 (109,8-158,0) | 136,0 (110,0-180,0)     | 143,0 (118,0-169,0)     | 0,269 |
| Puntuación GRACE (6 meses)                                                                                                                                     | 115,5 (96,0-138,0)  | 112,5 (95,0-134,3)  | 112,9 (90,0-149,5)      | 122,0 (103,0-130,0)     | 0,378 |

Datos expresados como mediana (p25-75). NU: Normouricemia; HU: Hiperuricemia; UMS: urato monosódico; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events.

**V.III.b. Variables ecocardiográficas**

Los pacientes hiperuricémicos presentaron con mayor frecuencia una FEVI más reducida y estenosis aórtica que los pacientes normouricémicos, sin diferencia según la presencia de cristales. No hubo diferencias en la presencia de disfunción diastólica, hipertrofia VI ni en insuficiencia mitral por subgrupos

En cuanto a la severidad de dichas variables ecocardiográficas, se encontró con mayor frecuencia hipertrofia VI moderada-severa y estenosis aórtica moderada-severa en el subgrupo de pacientes hiperuricémicos sin diferencias según la presencia de cristales. No hubo diferencias por severidad en el resto de variables.

❖ Distribución de la **FEVI** y su severidad por subgrupos:

| <b>FEVI</b>     | <b>Total población</b> | <b>Subgrupos</b> |                         |                         | <b>p</b> |
|-----------------|------------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|----------|
|                 |                        | <b>NU</b>        | <b>HU sin cristales</b> | <b>HU con cristales</b> |          |
| <b>Normal</b>   | 104<br>74,3%           | 56<br>84,8%      | 38<br>62,3%             | 10<br>76,9%             | 0,131    |
| <b>Ligera</b>   | 15<br>10,7%            | 4<br>6,1%        | 9<br>14,8%              | 2<br>15,4%              |          |
| <b>Moderada</b> | 13<br>9,3%             | 4<br>6,1%        | 8<br>13,1%              | 1<br>7,7%               |          |
| <b>Severa</b>   | 8<br>5,7%              | 2<br>3,0%        | 6<br>9,8%               | 0<br>0%                 |          |

**Tabla 5: Distribución de la FEVI por subgrupos. Datos expresados como n (%). NU: Normouricemia; HU: Hiperuricemia; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.**

V. RESULTADOS.

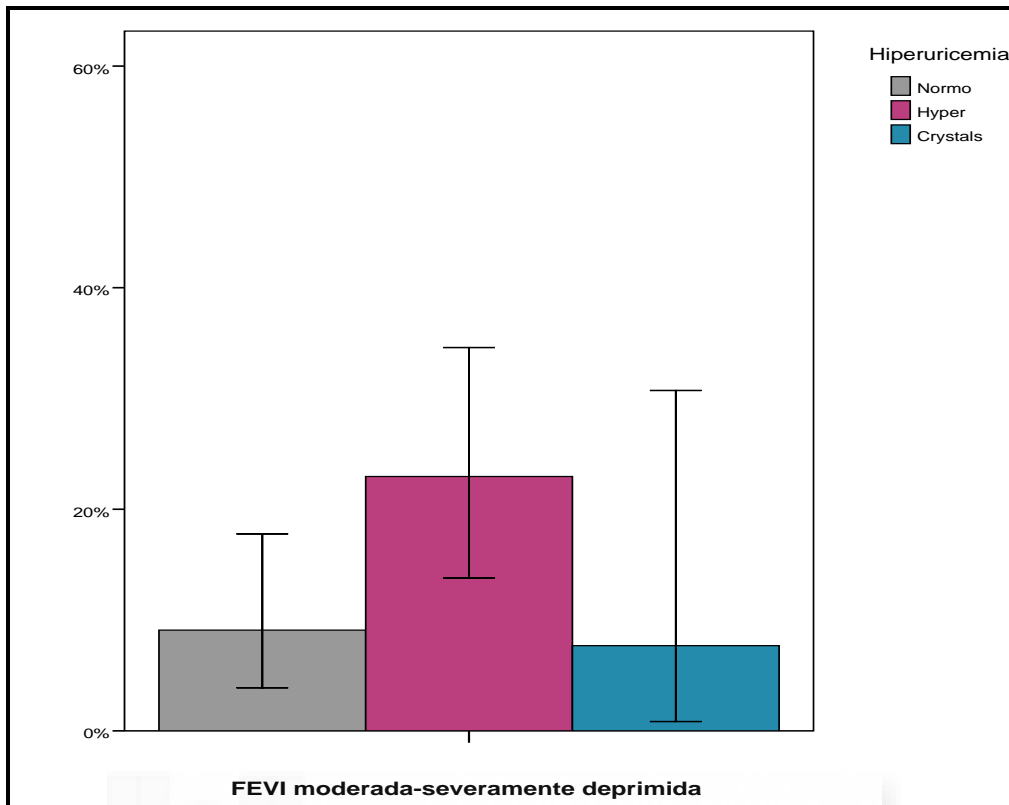


Figura 11: Distribución de disfunción VI moderada-severa por subgrupos.

❖ Distribución de presencia y severidad de **Disfunción Diastólica** por subgrupos:

| Disfunción diastólica          | Total población | Subgrupos   |                  |                  | p     |
|--------------------------------|-----------------|-------------|------------------|------------------|-------|
|                                |                 | NU          | HU sin cristales | HU con cristales |       |
| <b>No</b>                      | 15<br>10,7%     | 8<br>12,1%  | 7<br>11,5%       | 0<br>0%          | 0,304 |
| <b>Grado I o ligera</b>        | 112<br>80,0%    | 55<br>83,3% | 46<br>75,4%      | 11<br>84,6%      |       |
| <b>Grado II o pseudonormal</b> | 13<br>9,3%      | 3<br>4,5%   | 8<br>13,1%       | 2<br>15,4%       |       |

Tabla 6: Distribución de la disfunción diastólica por subgrupos. Datos expresados como n (%). NU: Normouricemia; HU: Hiperuricemia.

V. RESULTADOS.

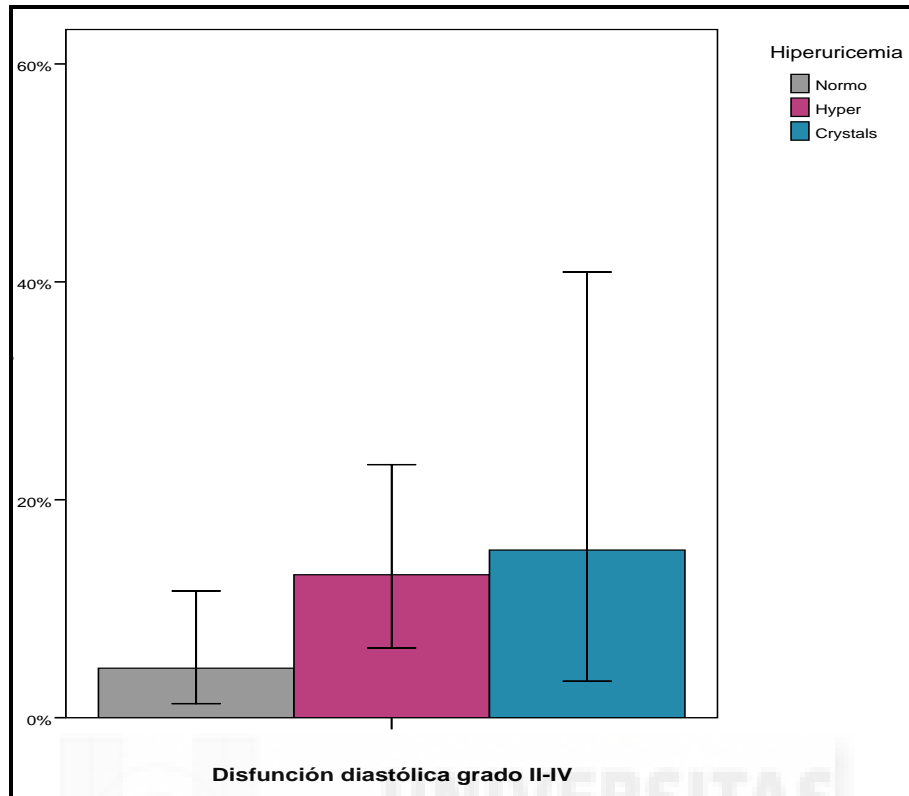


Figura 12: Distribución de la Disfunción diastólica II/IV por subgrupos.

❖ Distribución de la presencia y severidad de HVI por subgrupos:

| HVI      | Total población | Subgrupos   |                  |                  | p     |
|----------|-----------------|-------------|------------------|------------------|-------|
|          |                 | NU          | HU sin cristales | HU con cristales |       |
| No       | 27<br>19,3%     | 17<br>25,8% | 8<br>13,1%       | 2<br>15,4%       | 0,058 |
| Ligera   | 72<br>51,4%     | 35<br>53,0% | 32<br>52,5%      | 5<br>38,5%       |       |
| Moderada | 36<br>25,7%     | 14<br>21,2% | 16<br>26,2%      | 6<br>46,2%       |       |
| Severa   | 5<br>3,6%       | 0<br>0%     | 5<br>8,2%        | 0<br>0%          |       |

Tabla 7: Distribución de la hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) por subgrupos. Datos expresados como n (%). NU: Normouricemia; HU: Hiperuricemia.

V. RESULTADOS.

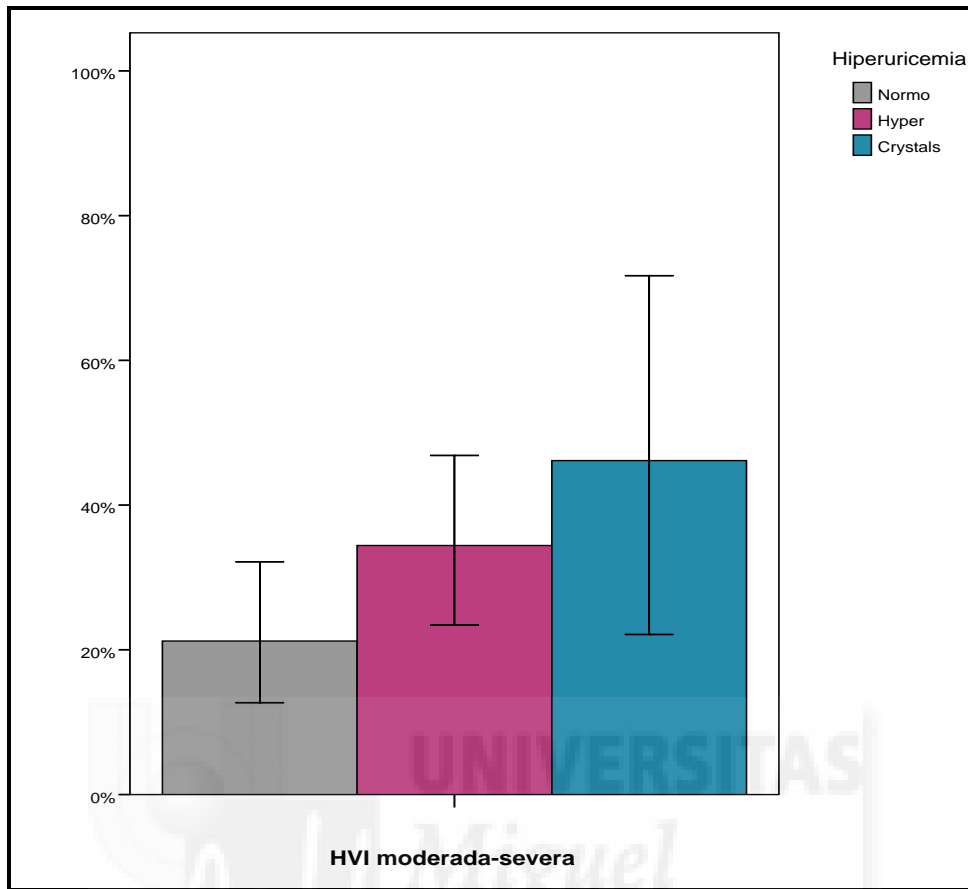


Figura 13: Distribución de la Hipertrofia VI moderada-severa por subgrupos.

❖ Distribución de la presencia y severidad de **Estenosis Aórtica** por subgrupos:

| <u>Estenosis Aórtica</u> | Total población | Subgrupos   |                  |                  | p     |
|--------------------------|-----------------|-------------|------------------|------------------|-------|
|                          |                 | NU          | HU sin cristales | HU con cristales |       |
| <b>Ausente</b>           | 118<br>84,3%    | 60<br>90,9% | 49<br>80,3%      | 9<br>69,2%       | 0,149 |
| <b>EAO ligera</b>        | 9<br>6,4%       | 4<br>6,1%   | 4<br>6,6%        | 1<br>7,7%        |       |
| <b>EAO moderada</b>      | 7<br>5,0%       | 2<br>3,0%   | 3<br>4,9%        | 2<br>15,4%       |       |
| <b>EAO severa</b>        | 6<br>4,3%       | 0<br>0%     | 5<br>8,2%        | 1<br>7,7%        |       |

Tabla 8: Distribución de la Estenosis Aórtica (EAO) por subgrupos. Datos expresados como n (%). NU: Normouricemia; HU: Hiperuricemia.

V. RESULTADOS.

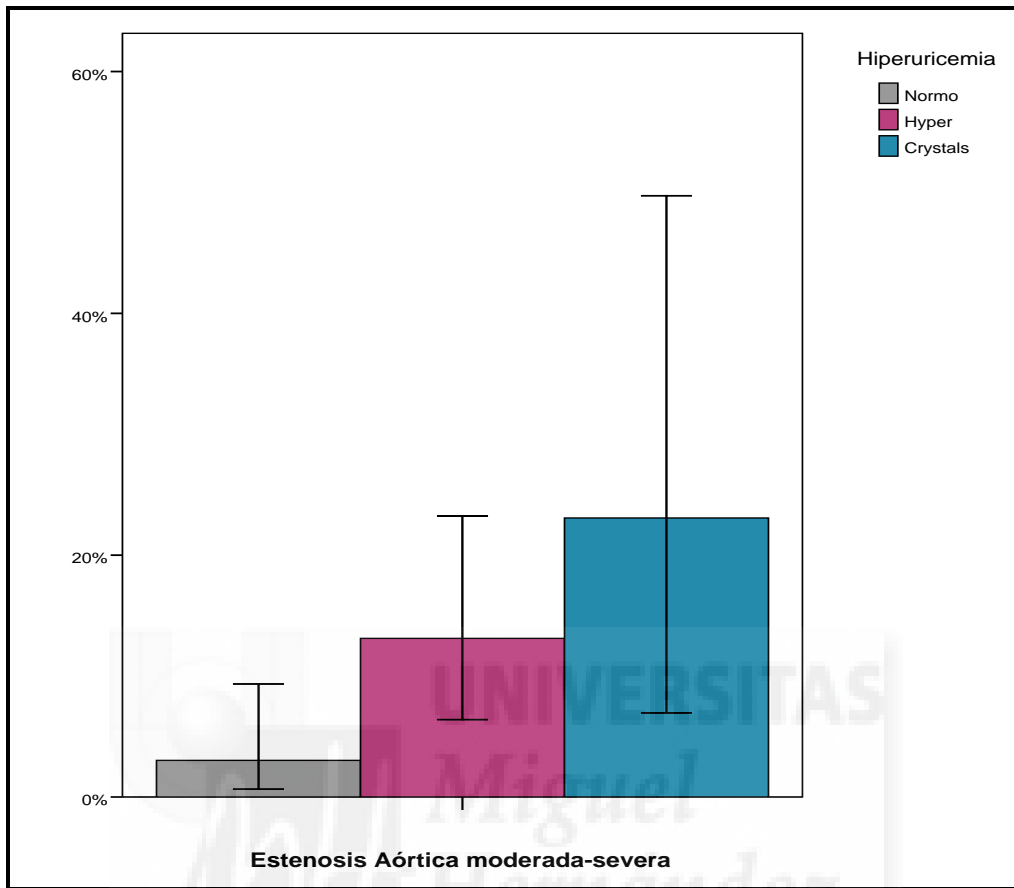


Figura 14: Distribución de la Estenosis Aórtica moderada-severa por subgrupos.

❖ Distribución de presencia y severidad de **Insuficiencia Mitral** por subgrupos:

| Insuficiencia mitral | Total población | Subgrupos   |                  |                  | p     |
|----------------------|-----------------|-------------|------------------|------------------|-------|
|                      |                 | NU          | HU sin cristales | HU con cristales |       |
| <b>Ausencia</b>      | 63<br>45,0%     | 32<br>48,5% | 25<br>41,0%      | 6<br>46,2%       | 0,579 |
| <b>IM ligera</b>     | 61<br>43,6%     | 27<br>40,9% | 28<br>45,9%      | 6<br>46,2%       |       |
| <b>IM moderada</b>   | 13<br>9,3%      | 7<br>10,6%  | 5<br>8,2%        | 1<br>7,7%        |       |
| <b>IM severa</b>     | 3<br>2,1%       | 0<br>0%     | 3<br>4,9%        | 0<br>0%          |       |

Tabla 9: Distribución de la Insuficiencia Mitral (IM) por subgrupos. Datos expresados como n (%). NU: Normouricemia; HU: Hiperuricemia.

## V. RESULTADOS.

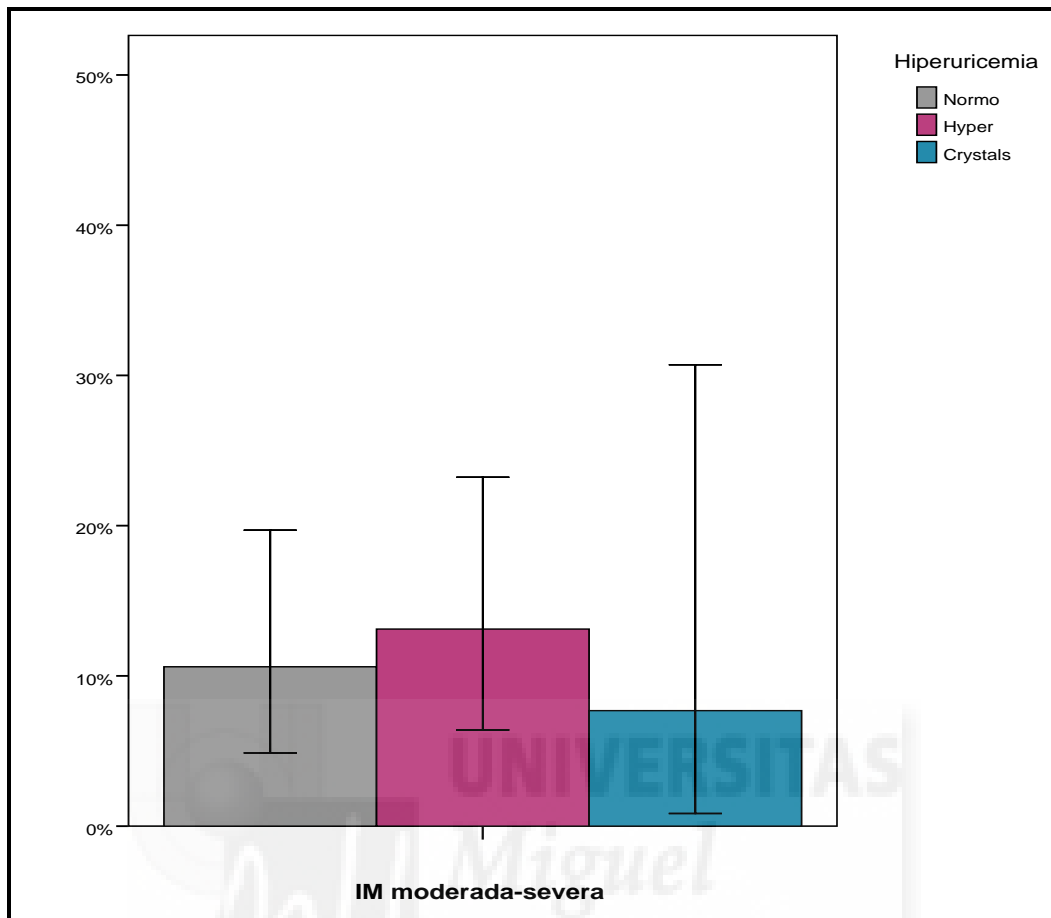


Figura 15: Distribución de la Insuficiencia Mitral moderada-severa por subgrupos.

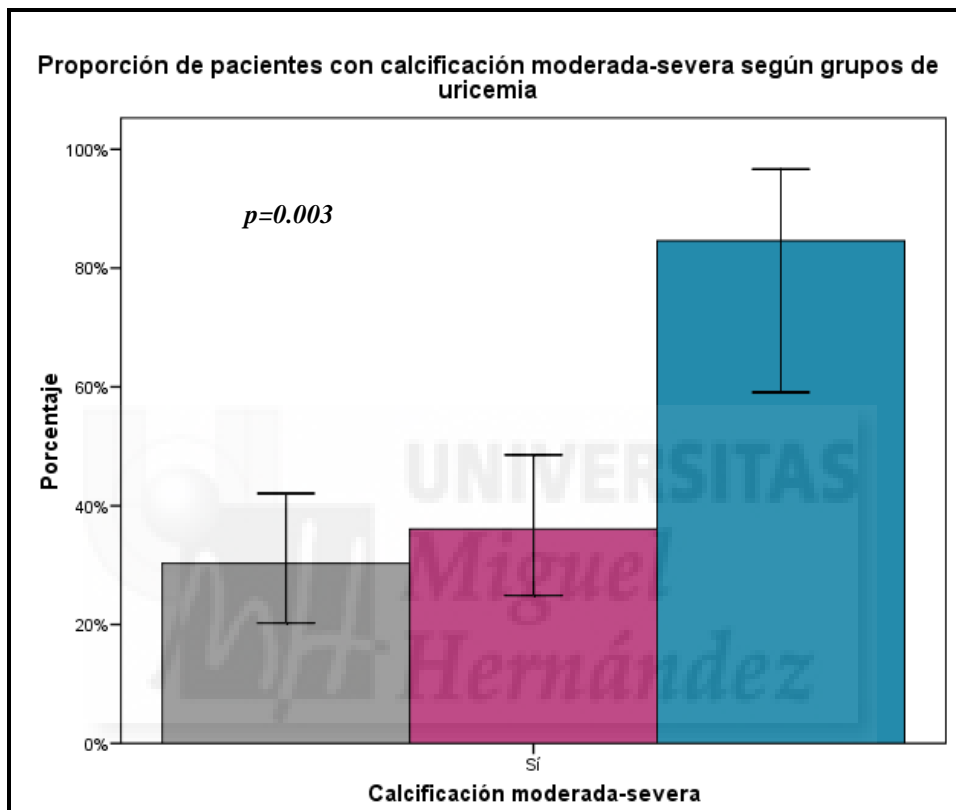
### V.III.c. Variables angiográficas

#### 1. Variable angiográfica principal: Severidad de calcificación coronaria

La mayoría de los pacientes con normouricemia no tenía calcificación coronaria (47%). La calcificación fue ligera en el 22.7% de los pacientes y moderada-severa en el 30,3%. Dentro del grupo de hiperuricemia, todos los pacientes con depósito de cristales tenían calcificación coronaria (100%), principalmente de grado moderado-severo (84,6% de ellos); por otro lado, en el grupo sin depósito de cristales, el principal grado de calcificación fue ligera (45,9%), siendo moderada-severa en el 36.1% y ausente en el 18%.

## V. RESULTADOS.

En base a estos datos, se demostraron diferencias estadísticamente significativas para la presencia o ausencia de calcificación coronaria entre normo e hiperuricemia y en la severidad de calcificación moderada-severa para el subgrupo de hiperuricemia con depósito de cristales de urato monosódico.



**Figura 16: Porcentaje de pacientes con calcificación coronaria moderada-severa por subgrupos.**

En el análisis de asociación entre severidad de las distintas variables angiográficas y la presencia o no depósito de cristales, se demostró asociación significativa en la variable objetivo principal del estudio, es decir, en cuanto a la mayor severidad de calcificación coronaria en el subgrupo con depósito de cristales, tras ajustar por edad, sexo, HTA, DLP, DM, historia de tabaquismo, filtrado glomerular y niveles de ácido úrico al ingreso.



V. RESULTADOS.

| Tabla 10. Análisis de asociación de las distintas variables explicativas con la presencia de calcificación moderada-severa. |            |                 |              |                            |              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------|--------------|----------------------------|--------------|
| Subgrupos                                                                                                                   | Bivariante |                 |              | Multivariante <sup>a</sup> |              |
|                                                                                                                             | n (%)      | OR (IC95%)      | p            | OR (IC95%)                 | p            |
| NU                                                                                                                          | 20 (30,3)  | Referencia      |              | Referencia                 |              |
| HU sin cristales                                                                                                            | 22 (36,1)  | 1,3 (0,6-2,7)   | 0,491        | 1,4 (0,6-3,1)              | 0,481        |
| HU con cristales                                                                                                            | 11 (84,6)  | 12,7 (2,6-62,4) | <b>0,002</b> | 16,8 (2,8-101,3)           | <b>0,002</b> |
| <b>Edad, cuartiles</b>                                                                                                      |            |                 |              |                            |              |
| Q1 (<61,0)                                                                                                                  | 6 (17,6)   | Referencia      |              | Referencia                 |              |
| Q2 (61,0-71,5)                                                                                                              | 14 (38,9)  | 3,0 (0,9-9,0)   | 0,054        | 3,3 (0,9-11,9)             | 0,075        |
| Q3 (71,5-79,8)                                                                                                              | 16 (45,7)  | 3,9 (1,3-11,9)  | <b>0,015</b> | 4,0 (1,1-14,8)             | <b>0,036</b> |
| Q4 (>79,8)                                                                                                                  | 17 (48,6)  | 4,4 (1,5-13,3)  | <b>0,008</b> | 4,7 (1,3-17,3)             | <b>0,013</b> |
| Sexo masculino                                                                                                              | 40 (37,4)  | 0,9 (0,4-2,1)   | 0,835        | 0,7 (0,2-2,1)              | 0,513        |
| ClCr<60mL/min                                                                                                               | 21 (48,8)  | 1,9 (0,9-4,0)   | 0,076        | 1,4 (0,6-3,6)              | 0,855        |
| Sobrepeso                                                                                                                   | 34 (36,2)  | 0,8 (0,4-1,7)   | 0,593        | -                          | -            |
| HTA                                                                                                                         | 45 (43,3)  | 2,7 (1,1-6,4)   | <b>0,028</b> | 1,5 (0,5-4,4)              | 0,444        |
| DM                                                                                                                          | 26 (44,8)  | 1,7 (0,8-3,3)   | 0,154        | 1,5 (0,7-3,4)              | 0,932        |
| DLP                                                                                                                         | 36 (40,4)  | 1,4 (0,7-2,8)   | 0,404        | 0,9 (0,3-2,2)              | 0,785        |
| Historia de tabaquismo                                                                                                      | 39 (37,9)  | 1,0 (0,5-2,2)   | 0,998        | 1,6 (0,5-4,6)              | 0,416        |
| ECV previa                                                                                                                  | 19 (37,3)  | 1,0 (0,5-2,0)   | 0,911        | -                          | -            |
| Uso de diuréticos                                                                                                           | 23 (41,8)  | 1,3 (0,7-2,6)   | 0,437        | -                          | -            |
| Ingreso por IAMSEST                                                                                                         | 36 (35,0)  | 0,6 (0,3-1,4)   | 0,239        | -                          | -            |

La Tabla muestra los datos de calcificación moderada-severa presentes por cada subgrupo y el resultado de los análisis bi y multivariante. NU: Normouricemia; HU: Hiperuricemia; ClCr: aclaramiento de creatinina; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipemia; ECV: enfermedad cardiovascular; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del ST; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

## 2. Variables angiográficas secundarias

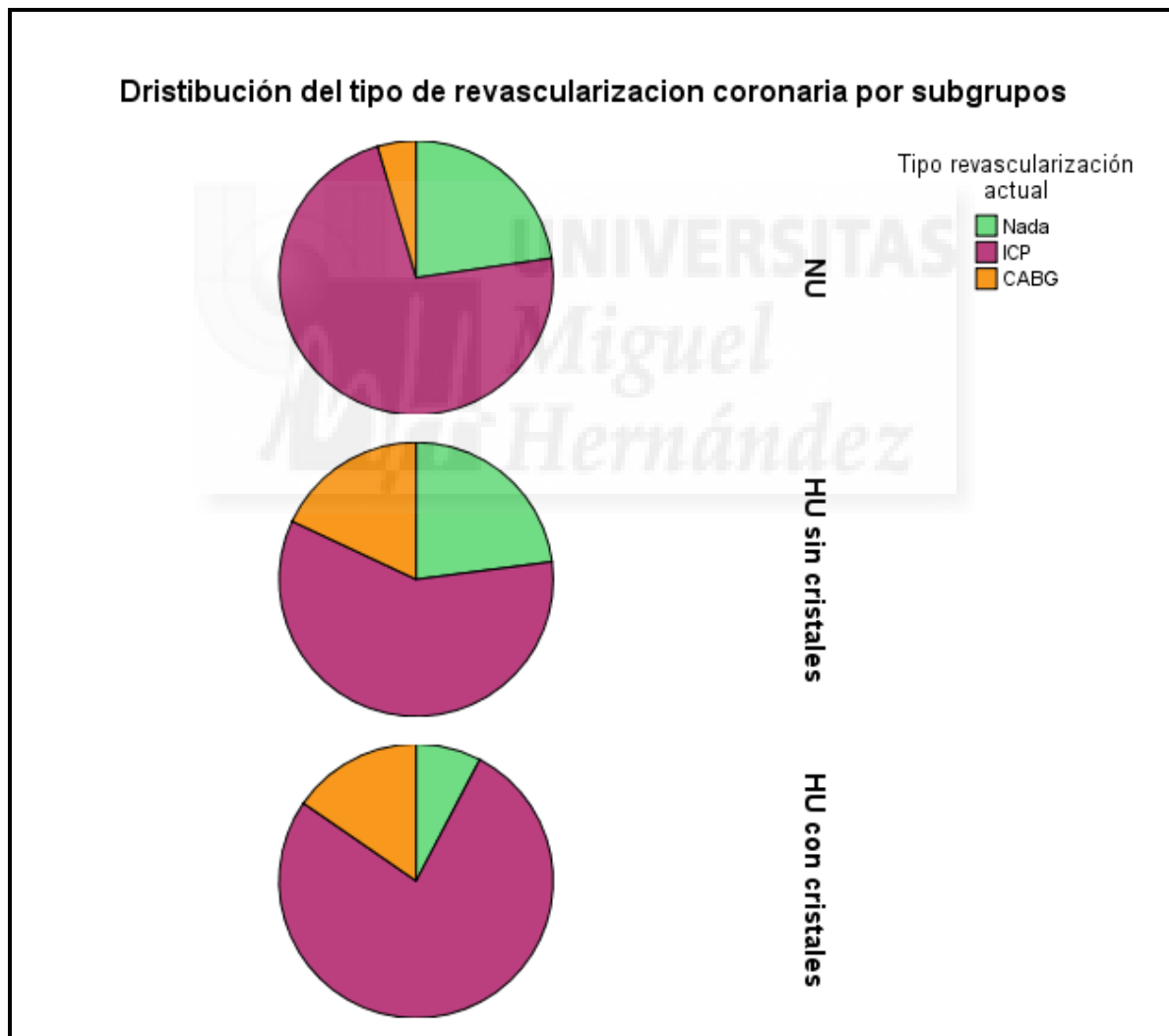
### ❖ Tipo de intervención coronaria

No hubo diferencias en la necesidad o no de revascularización ni en el tipo de intervención realizada entre los 3 subgrupos (p=0,45 y p=0,11 respectivamente). Se

## V. RESULTADOS.

realizó ACTP en el 72,7% de los pacientes normouricémicos, en el 59% de los hiperuricémicos sin cristales y en el 76,9% de los hiperuricémicos con cristales.

Se derivó a cirugía de revascularización coronaria al 4.5% de los pacientes normouricémicos, al 18% de los pacientes hiperuricémicos sin cristales y al 15.4% de los pacientes con depósito de cristales, mientras que no recibió ningún tratamiento invasivo el 22.7% de los pacientes normouricémicos, el 23% de los pacientes hiperuricémicos sin cristales y el 7,7% de los pacientes con depósito.



**Figura17: Distribución del tipo de revascularización coronaria por subgrupos.**

## V. RESULTADOS.

### ❖ Número de vasos coronarios afectados

Ningún paciente con depósito de cristales de urato tuvo coronarias normales (0%), el 15.4% tenían enfermedad de un vaso, el 30,8% enfermedad de 2 vasos y más de la mitad de ellos (53,8%) tenía enfermedad de TCI o 3 vasos. Dentro de los pacientes hiperuricémicos sin cristales, el 4.9% tenía coronarias normales, el 23% enfermedad de 1 vaso, el 18% enfermedad de 2 vasos y el 54% enfermedad de TCI o 3 vasos. Por último, dentro del grupo control de normouricemia, el 13.6% tenía coronarias normales, el 21,2% enfermedad coronaria de 1 vaso, el 36,4% enfermedad de 2 vasos y el 28.8% enfermedad de TCI o 3 vasos.

Las diferencias en la frecuencia de coronarias normales en los 3 subgrupos no alcanzó la significación estadística ( $p=0,11$ ).

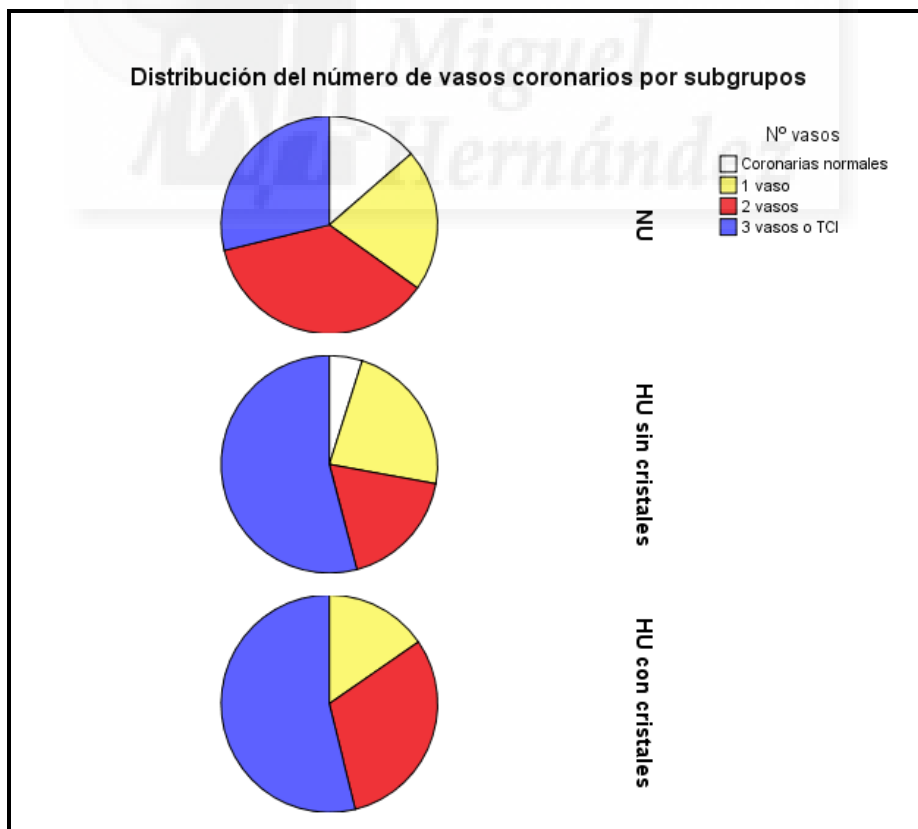


Figura 18: Distribución del número de vasos coronarios por subgrupos.

## V. RESULTADOS.

El estudio de regresión logística bivalente mostró que la población de HU con cristales no se asoció de forma estadísticamente significativa a enfermedad multivaso (OR 2,89; IC95% 0,86-9,71) pero sí lo hizo los pacientes HU sin cristales (OR 2,92, IC95% 1,40-6,07) tomando como referencia los NU. Sin embargo no se encontraron diferencias dentro del grupo de HU (OR 0,99, IC95% 0,30-3,29).

### ❖ Número de lesiones coronarias significativas

No hubo diferencias en el número de lesiones coronarias significativas ( $p=0,09$ ), con una mediana de 3 para los pacientes normouricémicos e hiperuricémicos sin cristales, y de 4 para los hiperuricémicos con depósito de cristales.

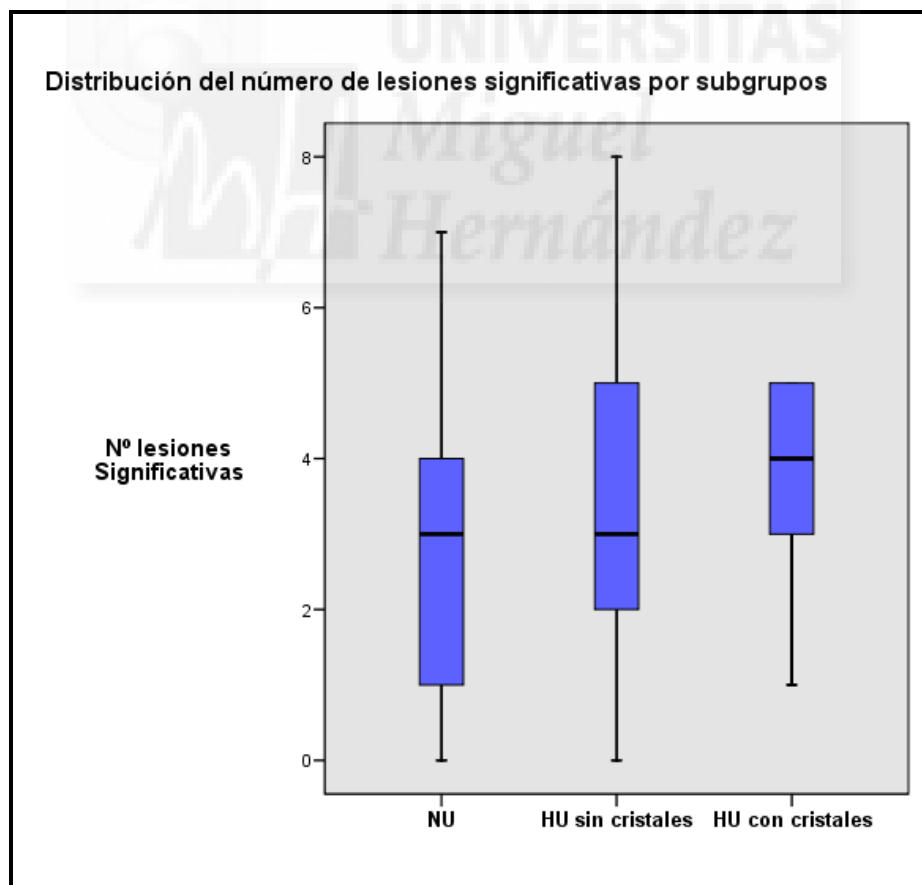


Figura 19: Distribución del número de lesiones coronarias por subgrupos.

## V. RESULTADOS.

### V.4. Seguimiento y comparación por subgrupos

No se encontraron diferencias en ninguno de los eventos analizados durante el seguimiento en los distintos subgrupos (Tabla 11). Sin embargo, se observa una tendencia a una mayor necesidad de nueva revascularización en los pacientes con HU y depósito de cristales.

| <b>Tabla 11: Nuevos eventos CV registrados durante el seguimiento. Diferencias por subgrupos basadas en la identificación de cristales de UMS.</b> |                      |                                        |                                        |          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------|
|                                                                                                                                                    | <b>Subgrupos</b>     |                                        |                                        |          |
|                                                                                                                                                    | <b>NU<br/>[n=66]</b> | <b>HU sin<br/>cristales<br/>[n=61]</b> | <b>HU con<br/>cristales<br/>[n=13]</b> | <b>p</b> |
| Cualquier evento                                                                                                                                   | 9 (13,6)             | 5 (8,2)                                | 4 (30,8)                               | 0,085    |
| Muerte de cualquier causa                                                                                                                          | 2 (3,0)              | 1 (1,6)                                | 1 (7,7)                                | 0,490    |
| Muerte CV                                                                                                                                          | 1 (1,5)              | 0 (0)                                  | 0 (0)                                  | 0,569    |
| Nuevo SCACEST                                                                                                                                      | 0 (0)                | 0 (0)                                  | 0 (0)                                  | -        |
| Nuevo SCASEST (AI o IAMSEST)                                                                                                                       | 7 (10,6)             | 5 (8,2)                                | 3 (23,1)                               | 0,289    |
| Nueva revascularización coronaria                                                                                                                  | 4 (6,1)              | 3 (4,9)                                | 3 (23,1)                               | 0,062    |

Datos expresados como n (%), salvo especificado de forma diferente. CV: cardiovascular; SCACEST; síndrome coronario agudo con elevación del ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST; AI: angina inestable; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del ST; NU: Normouricemia; HU: Hiperuricemia; UMS: Urato monosódico.



VI. **DISCUSIÓN**

## VII. 1. Principales hallazgos

Éste es el primer estudio hasta la fecha que ha comparado la severidad de la arteriosclerosis coronaria entre pacientes normo e hiperuricémicos, incluyendo como factor diferencial dentro del grupo de hiperuricémicos la presencia de depósitos silentes de cristales de UMS confirmados mediante microscopía óptica polarizada compensada. La presencia de dichos cristales en articulaciones y ligamentos se asoció de forma significativa e independiente a una calcificación coronaria más severa vista por coronariografía. Por otro lado, no se han encontrado diferencias en el número de vasos coronarios afectados ni en el número de lesiones significativas con respecto a los HU sin cristales.

La HUA es una condición muy prevalente en la población general. La encuesta de salud NHANES realizada en Estados Unidos mostró una prevalencia del 13,2% en población adulta [88], que en el caso de los hombres alcanzaba el 21,2%. Como se ha comentado, su relevancia hoy por hoy es incierta, fuera de la aparición de episodios de gota o de litiasis renales, hechos que padecen sólo un pequeño porcentaje de los sujetos con HU. Su implicación como FRCV también ha sido puesta en duda [30]

La gota se considera una enfermedad inflamatoria subclínica persistente, con brotes de inflamación aguda seguidos por largos períodos asintomáticos. La presencia de cristales de UMS es lo que condiciona la persistencia de inflamación de bajo grado a nivel articular [56]. Diversos estudios ecográficos han confirmado la presencia de cristales de UMS en pacientes con HUA, en un porcentaje que va del 25% al 42% de los sujetos, según los estudios [26-28] aunque no en todos se confirmó la naturaleza

## VI. DISCUSIÓN.

de dichos depósitos por microscopía de luz polarizada. Este depósito se considera en la actualidad que precede a los episodios de inflamación [89]

### VII. 2. Inflamación, cristales y aterosclerosis

La presencia de cristales de UMS produce inflamación persistente en los pacientes con gota, hecho demostrado tanto en el líquido sinovial [56] como en los tofos [90].

La extensión de los depósitos de cristales de UMS determina la carga inflamatoria del paciente, siendo ésta especialmente elevada en pacientes con gota tofácea extensa [91]. Por tanto, cabe pensar que el depósito silente en pacientes con HUA también producirá cierto grado de inflamación persistente, aunque esto no ha sido explorado hasta la fecha. Por otro lado, resulta muy llamativo el hecho de que los cristales de colesterol e hidroxapatita compartan el mismo mecanismo inflamatorio (vía del inflammasoma NLRP3) que los cristales de UMS en las placas de ateroma, como se ha comentado en el párrafo anterior. Además, las fracciones del complemento intervienen también en la activación del inflammasoma y en la secreción de citoquinas inducidas tanto por cristales de UMS como de colesterol [92,93].

Podría deducirse de estos hallazgos que la presencia de tanto cristales de UMS como de colesterol sería capaz de potenciar el estado inflamatorio inducido por cada uno, lo que explicaría la arteriosclerosis acelerada evidenciada en pacientes con gota.

Si esto se produce a distancia o por un fenómeno local es hasta la fecha desconocido, aunque esto último no debe descartarse, sobre todo sabiendo que se han encontrado depósitos de cristales de UMS en la pared de arterias coronarias de corazones explantados [94]. Además, la activación del NLRP3 por estímulos a priori no aterogénicos (como el ATP) parece inducir también a los macrófagos a diferenciarse a células xánticas [95].



## VI. DISCUSIÓN.

Los hallazgos del presente trabajo van en la misma línea de la evidencia actual en gota, al encontrar que el depósito de cristales de UMS en pacientes con HUA se asocia de forma independiente a un mayor grado de calcificación coronaria, hecho que, como se discutirá a continuación, indica una arteriosclerosis más grave a nivel coronario.

### VII. 3. Impacto de la calcificación vascular

Diversos estudios han demostrado que las calcificaciones vasculares son un factor de riesgo independiente para ECV [7,8] y mortalidad [9]. Una explicación a este fenómeno radica en el hecho de que la extensión de la calcificación a nivel del árbol coronario se correlaciona con la extensión y severidad de la arteriosclerosis coronaria, como se demostró en el estudio histológico de arterias coronarias procedentes de autopsias [11].

Bourantas y colaboradores [10] publicaron un estudio en el que analizaban de forma conjunta datos procedentes de siete ensayos clínicos de angioplastia coronaria. En él evaluaron la posible influencia de la severidad de la calcificación coronaria (establecida durante la coronariografía, siguiendo la misma metodología que se ha seguido en el presente estudio) en la mortalidad, desarrollo de nuevo infarto de miocardio y nueva revascularización en pacientes que ya han sufrido un evento coronario; los autores encontraron que la presencia de calcificación coronaria severa se asoció de forma independiente a mayor mortalidad, tanto global como por ECV, e ítems combinados con infarto y revascularización.

Estos trabajos refuerzan el valor de los resultados obtenidos en el presente estudio. Los pacientes con HUA y depósito silente de cristales presentan una mayor calcificación coronaria, por tanto una forma de arteriosclerosis coronaria más grave y

## VI. DISCUSIÓN.

un peor pronóstico CV. Durante el seguimiento, hemos encontrado una tendencia no significativa hacia una mayor necesidad de nueva revascularización coronaria en los pacientes con HU y depósito de cristales; este hecho, es similar al encontrado en el estudio de Bourantas et al. [10], pero en nuestro caso el bajo tamaño muestral y el corto seguimiento probablemente expliquen la ausencia de significación estadística.

Sin embargo, cómo la calcificación vascular implica por sí misma un peor pronóstico CV no ha sido bien aclarado hasta la fecha. Una de las posibles explicaciones podría ser su aparente asociación a disfunción arterial y a una rigidez vascular aumentada [96].

### VII. 4. Relación entre calcificación vascular e inflamación

Los estados inflamatorios parecen favorecer las calcificaciones vasculares [97], sobre todo en aquellas situadas dentro de las placas de ateroma. De hecho, el principal factor productor de inflamación arterial es la arteriosclerosis [98], especialmente a través de las partículas de LDL oxidadas que inducen la acumulación de cristales de colesterol en las placas de ateroma; estos cristales, como se ha comentado previamente, son reconocidos como *danger signals* por el sistema inmune innato a través de la vía del inflamasoma NLRP3. Una de las consecuencias de este estado inflamatorio parece ser la diferenciación de células de músculo liso vascular y pericitos a una forma similar al osteoblasto, con producción de la proteína morfogénica ósea-2 (BMP-2), principal inductora del depósito cálcico a nivel vascular [5]

Por tanto, procesos que conlleven inflamación persistente (como la asociada a los cristales de UMS en la gota) podrían promover la calcificación de las placas de

## VI. DISCUSIÓN.

ateroma. Este hecho no había sido evaluado hasta la fecha en pacientes con gota, pero sí en otras enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide. Giles y colaboradores [99] encontraron una mayor prevalencia de calcificación coronaria (medida por TAC) en pacientes con artritis reumatoide que en controles no reumáticos, viendo además que la severidad de esta calcificación era superior en aquellos pacientes con peor control de su artritis (y por tanto, mayor carga inflamatoria)

### VII. 5. Evaluación de la calcificación coronaria

En el presente estudio la calcificación coronaria fue evaluada durante la coronariografía fluoroscópica, empleando una escala semicuantitativa ampliamente utilizada en la literatura [81]. Así mismo, la presencia de calcificaciones coronarias puede ser estudiada mediante técnicas no invasivas como la TAC coronaria [100,101]. Se ha desarrollado el método Agatston para cuantificar la extensión de la calcificación, empleando para su cálculo el número, áreas y unidades Hounsfield en la TAC de las distintas lesiones cálcicas coronarias [100].

Dos estudios han empleado esta técnica con objeto de correlacionar la presencia de calcificación coronaria con los niveles de uricemia en una población libre de ECV [102,103]. En ambos trabajos la presencia de calcio coronario (definida como un índice de Agatston mayor a 0) fue más prevalente en aquellos subgrupos con mayores niveles de uricemia: en el estudio de Grossman, la presencia de calcificación coronaria fue significativamente superior en los sujetos del tercer tercil de uricemia (que equivalía a  $AU > 6,1 \text{ mg/dL}$ ), mientras que en el estudio de Krishnan lo fue sólo en aquellos situados en el cuarto cuartil (equivalente a  $AU > 6,7 \text{ mg/dL}$  en hombres y  $> 4,7 \text{ mg/dL}$  en mujeres). En el estudio de Krishnan además se evaluó si existía

## VI. DISCUSIÓN.

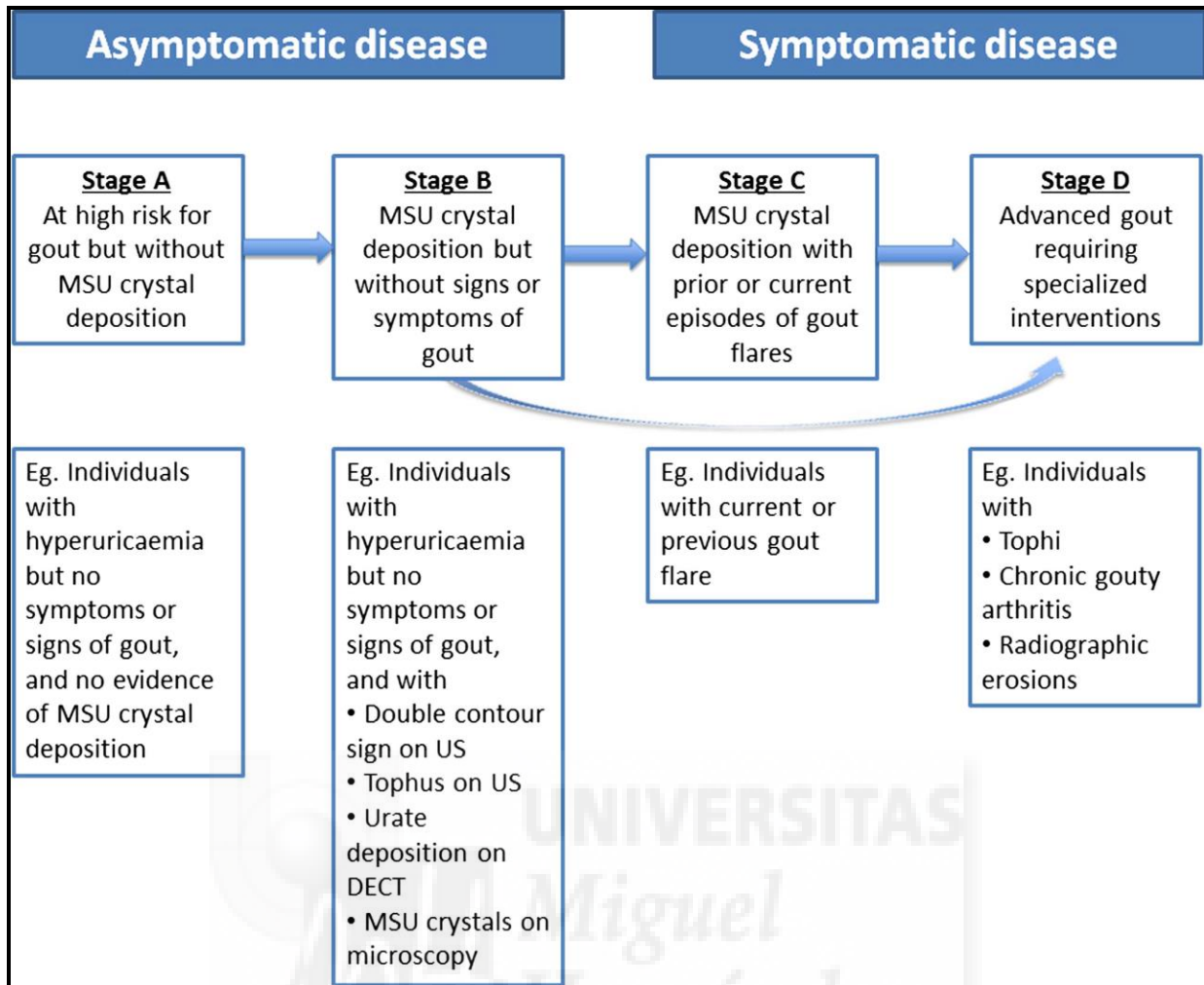
también asociación con la extensión de la calcificación, que se estableció como un índice de Agatston mayor o menor a 10. En este caso también presentaron mayor extensión de la calcificación los sujetos situados en el cuarto cuartil de uricemia, equivalente a hiperuricemia, aunque cabe destacar que una puntuación de 10 en el índice realmente indica una calcificación que es mínima o leve [104]. Sin embargo, otro estudio no encontró asociación entre los niveles de uricemia y la calcificación coronaria [105]

Estos resultados van en la misma línea que los del presente estudio, aunque basándonos en nuestros hallazgos, el depósito de cristales de UMS parece ser un factor diferencial muy significativo para la severidad de la calcificación coronaria en sujetos con HUA, hecho que no había sido evaluado en los estudios mencionados

### **VII. 6. Evaluación de las características ecocardiográficas según los valores de uricemia**

La gota es una alteración metabólica común caracterizada por hiperuricemia e inflamación crónica. La severidad de la gota puede ser dividida en 4 estadios, incluyendo HU asintomática, ataque agudo de gota, gota intercrítica y gota tofácea.

Los niveles altos de AU se asocian con HVI en pacientes sin enfermedad CV y con disfunción diastólica secundaria en pacientes con ICC.



**Figura 20:** Representación del concepto actual de los diferentes estadios evolutivos del trastorno hiperuricemia-gota. La novedad es la introducción del estadio 2: depósito de cristales previo al desarrollo de manifestaciones clínicas. Tomado de: Dalbeth N, et al. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1598–1600.

Sin embargo, recientemente se ha demostrado que a igualdad de niveles de AU, la presencia de cristales de UMS, junto a la inflamación que conllevan, tiene un impacto negativo en la función auricular y ventricular izquierda [106]

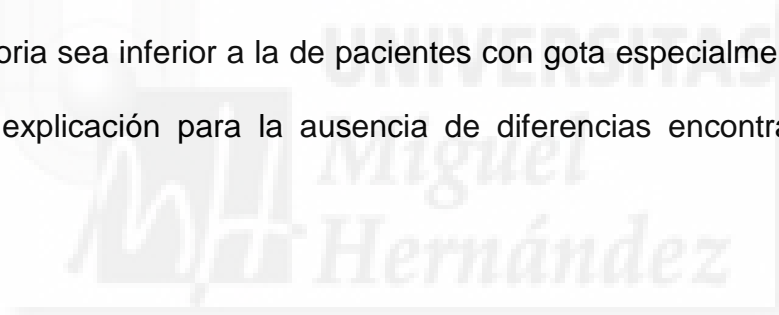
En dicho estudio, 173 pacientes fueron divididos en 4 grupos: 0 o grupo control, 1 o HU asintomática, 2 artritis gotosa no tofácea y 3 artritis tofácea, sin existir diferencias significativas entre los niveles de AU en los grupos de HU. Los pacientes con gota tofácea mostraron mayor mayor volumen de AI, mayor disfunción diastólica estimada

## VI. DISCUSIÓN.

por un mayor cociente  $Ee'$ , mayor hipertrofia VI y mayor disfunción sistólica subclínica medida con strain longitudinal global.

Estos resultados sugieren que los pacientes con gota presentan mayor remodelado del VI, disfunción diastólica y disfunción sistólica subclínica en probable relación con la inflamación mediada por los cristales de UMS más que por la hiperuricemia sólo.

En nuestro estudio, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en las variables ecocardiográficas analizadas con respecto a la presencia de cristales de UMS, a diferencia del estudio anterior. El tamaño muestral de ambos estudios es similar; sin embargo, nosotros hemos analizado el subgrupo de pacientes con HU asintomática y depósito de cristales, grupo no incluido en el estudio de Pan. Aunque la presencia de cristales conlleva inflamación persistente [56], es probable que la carga inflamatoria sea inferior a la de pacientes con gota especialmente tofácea. Ésta podría ser la explicación para la ausencia de diferencias encontradas en nuestro trabajo.



## VII.7. Fortalezas y limitaciones

### VIII. 7. 1. Fortalezas

1. Dentro de fortalezas de este estudio, debemos destacar la confirmación por microscopía óptica de luz polarizada de la presencia de cristales de UMS en aquellos pacientes con signos ecográficos sugerentes. A pesar de que algunos de estos signos, como por ejemplo el signo de doble contorno, ha mostrado buenas propiedades clinimétricas en gota [107], hasta la fecha ninguna prueba debe sustituir al análisis de líquido sinovial como estándar oro para el diagnóstico definitivo de las artritis microcristalinas, como sigue apareciendo reflejado en las diversas guías de práctica clínica y recomendaciones publicadas [79,108,109].
2. Tanto las imágenes ecográficas como los hallazgos microscópicos fueron revisados por un segundo observador, también desconocedor de los datos clínicos del paciente; el grado de acuerdo entre los observadores fue muy alto, especialmente para el líquido sinovial (hubo discrepancias en 3 de los 74 líquidos obtenidos, lo que supone un 96% de acuerdo entre ambos).
3. Por otro lado, la valoración de las variables angiográficas también fue realizada de forma ciega, desconociendo el observador el nivel de uricemia y la presencia o ausencia de cristales de UMS.

### VII. 7. 2. Limitaciones

1. El reclutamiento de los pacientes se realizó de forma consecutiva, sin llevar a cabo un proceso de muestreo aleatorio; aunque esta forma de reclutamiento puede llevar a seleccionar los casos más graves, hay que destacar que durante

## VI. DISCUSIÓN.

el período de estudio se ha evaluado de forma exhaustiva todos aquellos pacientes ingresados por SCASEST a cargo de la sección de Cardiología, de forma que consideramos que se ha minimizado la posibilidad de sesgo en la selección de los pacientes. De hecho, en la comparación entre subgrupos no se han encontrado diferencias en la mayoría de las variables secundarias analizadas, excepto en HTA e IMC, más prevalentes en los pacientes hiperuricémicos (aunque no hubo diferencias por cristales) Esta relación detectada entre hiperuricemia, HTA y sobrepeso/obesidad ya había sido ampliamente mostrada con anterioridad en población general [88] y por tanto no resulta sorprendente el hallazgo. Sin embargo, estas variables se incluyeron en el análisis multivariante y no se asociaron con las variables arterioscleróticas en el presente estudio.

2. El número de pacientes en cada grupo puede considerarse algo reducido. Efectivamente, en la investigación del riesgo CV generalmente son necesarios grandes estudios epidemiológicos para poder detectar diferencias estadísticamente significativas. Este hecho quizá podría ser aplicable a aquellos resultados no significativos en el estudio, como es la falta de asociación con las estenosis coronarias o las escalas de riesgo. Sin embargo, encontrar una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de cristales de UMS y la severidad de la calcificación coronaria a pesar de carecer de un gran tamaño muestral refuerza dicho resultado. Eso sí, la magnitud de tal asociación no puede ser precisada, tal y como demuestran los amplios intervalos de confianza al 95%.



## VI. DISCUSIÓN.

3. La presencia de cristales de UMS en pacientes con HUA se estableció mediante el hallazgo de cristales en líquido sinovial o tofos intraarticulares. Es cierto que la ausencia de estos cristales no descarta por completo depósitos a otro nivel; de hecho, estudios con DECT han mostrado depósitos en áreas periarticulares [29] que pueden pasar desapercibidas mediante ecografía. En cualquier caso, este hecho parece no tener especial relevancia en los resultados obtenidos.
4. La ecografía y artrocentesis no se realizó en el grupo de pacientes normouricémicos, lo cual podría considerarse una debilidad del estudio. Sin embargo, se seleccionaron como normouricémicos a pacientes con niveles de AU inferiores a 7,0mg/dL de forma repetida en los registros del laboratorio, haciendo altamente improbable que puedan presentar depósitos de cristales de UMS.
5. Otro aspecto que puede generar dudas es la validez externa de los resultados, es decir, la capacidad de generalizarlos a todo paciente con HUA. Hay que recordar que los pacientes incluidos en el estudio fueron pacientes hospitalarios, que ingresaron por una ECV, muchos de ellos ya tenían antecedentes previos de otra ECV y casi la mitad estaba en diuréticos (tratamiento que se ha relacionado con el desarrollo de HUA y gota [110], aunque no hubo diferencias entre grupos en el uso de diuréticos. Es decir, que estos resultados no deben emplearse estrictamente para estratificación del riesgo CV. Sin embargo, como hemos comentado anteriormente, sí se había descrito que la HUA se asociaba a una mayor prevalencia de calcificación coronaria [102,103]. Si el depósito de cristales de UMS tiene un efecto deletéreo en el árbol coronario del paciente ordinario con HUA debería ser evaluado en futuros estudios.

### **VII.8. Relevancia del hallazgo principal**

En resumen, este estudio ha encontrado que la presencia de depósitos silentes de cristales de UMS en pacientes con HUA se asocia de forma significativa a una mayor severidad de la calcificación coronaria, hecho que indica a su vez una mayor severidad de la enfermedad aterosclerótica. No podemos establecer una relación causal directa entre los cristales de UMS y la calcificación coronaria al tratarse de un estudio transversal. Sin embargo, hay que tener en cuenta que dicha asociación persistió a pesar de ajustar por numerosos potenciales factores de confusión en el análisis multivariante. Y también que, dada la conocida arteriosclerosis acelerada que ocurre en otras condiciones inflamatorias [42-45], dicha relación parece pues plausible.

Serían necesarios estudios prospectivos longitudinales para aclarar de forma definitiva esta cuestión.





VII. CONCLUSIONES

## VII. CONCLUSIONES.

1. Los pacientes hiperuricémicos presentaron con mayor frecuencia calcificación coronaria en la angiografía. Tras analizar su severidad, se objetivó una mayor prevalencia de calcificación moderada-severa en aquellos pacientes con depósito de cristales de urato monosódico. Se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables tras ajustar por potenciales factores de confusión.
2. Los pacientes con hiperuricemia presentaron con mayor frecuencia enfermedad de TCI o 3 vasos, diferencias no mantenidas al analizar por cristales. No hubo diferencias en el número de lesiones ni en el tipo de revascularización coronaria en los distintos subgrupos.
3. El presente estudio revela que en una población de pacientes con SCASEST el 52,8% tienen HU, de los cuales un 17,5% presentan depósito silente de cristales de urato monosódico.
4. El subgrupo de HU presentó mayor frecuencia de HTA y mayores valores de IMC en comparación con los pacientes normouricémicos; sin embargo, no hubo diferencias según la presencia o no de depósito de cristales. No se identificaron diferencias en el resto de factores de riesgo CV, edad, sexo, tipo de tratamiento previo, motivo de ingreso y variables clínicas de estratificación de riesgo TIMI y GRACE.
5. Respecto a las variables ecocardiográficas, los pacientes hiperuricémicos presentaron con mayor frecuencia una peor FEVI y una mayor frecuencia de

## VII. CONCLUSIONES.

estenosis aórtica, sin diferencias según la presencia o no de depósito de cristales. No hubo diferencias en el resto de variables ecocardiográficas analizadas, como Insuficiencia mitral, hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica.

6. Durante el seguimiento, se ha detectado una tendencia no significativa hacia una mayor necesidad de nueva revascularización coronaria en los pacientes con HU y depósito de cristales.





**VII. ASPECTOS ÉTICOS**

### VIII. ASPECTOS ÉTICOS.

Como se ha mencionado, el manejo de los pacientes durante el ingreso se realizó según práctica clínica habitual por su cardiólogo responsable. La obtención de los datos clínicos, analíticos y ecocardiográficos del estudio se efectuó de forma paralela por el investigador principal, sin interferir en ningún momento en dicho manejo clínico. A los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, se les ofreció entrar en el estudio, se les proporcionó una hoja de información y un consentimiento informado. Tras la realización de ecografía articular, en caso de apreciarse datos que sugirieran la presencia de cristales de UMS, se les planteó la realización de artrocentesis bajo asepsia local. El riesgo de infección asociado a este procedimiento es muy reducido (1 entre 3000 procedimientos). Los datos del paciente han sido manejados en todo caso de forma confidencial e incluidos en una base de datos a la que sólo tenían acceso los investigadores del estudio.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario de Elda el día 27 de Mayo 2013 (ver Anexo 1).



**IX. BIBLIOGRAFIA**



## IX. BIBLIOGRAFÍA.

1. Levi F, Chatenoud L, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009; 16:333-50.
2. European Heart Network. *European Cardiovascular Disease Statistics.* edition. 2008.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts).* *Eur Heart J.* 2012; 33:1635-701.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for Universal Definition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2012; 33 (20): 2551-2567
5. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, Thiriet M, Janzen J, Zeller T et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J* 2014; 35: 1515-25
6. Boström K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993; 91:1800–09.
7. Niskanen L, Suhonen M, Sittonen O, Uusitupa MI. Medial artery calcification predicts cardiovascular mortality in patients with NIDDM. *Diabet Care* 1994;17: 1252–1256.

## IX. BIBLIOGRAFÍA.

8. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55:1318-27.
9. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, Flores FR, Callister TQ, Raggi P, Berman DS. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49:1860-70.
10. Bourantas CV, Zhang YJ, Garg S, Iqbal J, Valgimigli M, Windecker S, et al. Prognostic implications of coronary calcification in patients with obstructive coronary artery disease treated by percutaneous coronary intervention: a patient-level pooled analysis of 7 contemporary stent trials. *Heart.* 2014; 100:1158-64.
11. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31:126-33.
12. Kannel WB, Dawbert TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease-six year follow up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961; 55:33-50
13. Ferreira-Gonzalez I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cunat J, Civerira E, Et AL. Estudio MASCARA (Manejo del síndrome coronario agudo. Registro actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 803-816
14. Bertomeu V, Morillas P, Gonzalez-Juanatei JT, Quiles J, Guindo J, Soria F, ET AL. Prevalence and prognostic influence of peripheral arterial disease in patients > or = 40 years old admitted into hospital following an acute coronary event. *Eur J Vasc endovasc Surg* 2008; 36:189-196

## IX. BIBLIOGRAFÍA.

15. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, ET AL. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease . Circulation 2006; 113: e463-e654
16. Bennet A, Di Angelantonio E, Erqou S, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Woodward M, et al. Lipoproteína (a) levels and risk of future coronary heart disease: Large-scale prospective data. Arch Intern Med 2008; 168:598-608.
17. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet. 2005; 365:1415-28.
18. Alberti KG, Zimmet PZ, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus, personal report of a WHO consultation. Diabetes Med. 1998;15:539-53.
19. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486-97.
20. 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.
21. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. Circulation 2007; 116:894–900.
22. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med. 2007; 356:1503-16.
23. Ghaemi-Oskouie F, Shi Y. The role of uric acid as an endogenous danger signal in immunity and inflammation. Curr Rheumatol Rep. 2011; 13:160-6.

#### IX. BIBLIOGRAFÍA.

24. Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum.* 1972 Mar-Apr;15(2):189-92.
25. Pascual E, Sivera F. Gout: new advances in the diagnosis and management of an old disease. *Int J Clin Rheumatol* 2009; 4:203-220.
26. Pineda C, Amezcua-Guerra LM, Solano C, Rodriguez-Henríquez P, Hernández-Díaz C, Vargas A, Hofmann F, Gutiérrez M. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: an ultrasound controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13:R4
27. Howard RG, Pillinger MH, Gyftopoulos S, Thiele RG, Swearingen CJ, Samuels J. Reproducibility of musculoskeletal ultrasound for determining monosodium urate deposition: concordance between readers. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:1456-62.
28. De Miguel E, Puig JG, Castillo C, Peiteado D, Torres RJ, Martín-Mola E. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71:157-8.
29. Dalbeth N, House M, Aati O, Tan P, Franklin C, Horne A, Gamble G, Stamp LK, Doyle A, McQueen FM. Extent of urate deposition in asymptomatic hyperuricemia and symptomatic gout: a dual energy computed tomography study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66 (11Suppl):S365.
30. Baker JF, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med.* 2005; 118:816-26.
31. Cullerton 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.

## IX. BIBLIOGRAFÍA.

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; 283:2404-10.
33. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, Gudnason V, Danesh J. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. PLoS Med. 2005; 2:e76.
34. Kivity S, Kopel E, Maor E, Abu-Bachar F, Segev S, Sidi Y, Olchovsky D. Association of serum uric acid and cardiovascular disease in healthy adults. Am J Cardiol. 2013; 111:1146-51.
35. Chien KL, Hsu HC, Sung FC, Su TC, Chen MF, Lee YT. Hyperuricemia as a risk factor on cardiovascular events in Taiwan: The Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort Study. Atherosclerosis. 2005; 183:147-55.
36. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. Stroke. 2006; 37:1503-7.
37. Jee SH, Lee SY, Kim MT. Serum uric acid and risk of death from cancer, cardiovascular disease or all causes in men. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2004; 11:185-91.
38. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, Alfthan G, Lakka HM, Lakka TA, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. Arch Int Med. 2004; 164:1546-51.
39. Kuo CF, See LC, Yu KH, Chou IJ, Chiou MJ, Luo SF. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality. Rheumatology (Oxford). 2013; 52:127-34.

## IX. BIBLIOGRAFÍA.

40. Van Durme C, van Echteld IA, Falzon L, Aletaha D, van der Heijde DM, Landewé RB. Cardiovascular Risk Factors and Comorbidities in Patients with Hyperuricemia and/or Gout: A Systematic Review of the Literature. *J Rheumatol Suppl.* 2014; 92:9-14.
41. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2008; 359:1811-21.
42. Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GB. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69:1014-24.
43. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Safavi MS, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008; 59:1690-97.
44. De Vera MA, Rahman MM, Bhole V, et al. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1162–4.
45. Gandhi S, Narula N, Marshall JK, Farkouh M. Are patients with inflammatory bowel disease at increased risk of coronary artery disease? *Am J Med.* 2012; 125: 956-62.
46. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:722-32.
47. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, Strangfeld A. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF $\alpha$  inhibitors and rituximab. 2015; 74:415-21.
48. Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, Haq I, Isenberg DA. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61:409-13.

## IX. BIBLIOGRAFÍA.

49. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997; 145:408-15.
50. Miller IM, Skaaby T, Ellervik C, Jemec GB. Quantifying cardiovascular disease risk factors in patients with psoriasis: a meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2013; 169:1180-7.
51. Charakida M, O'Neil F, Masi S, Papageorgiou N, Tousoulis D. Inflammatory disorders and atherosclerosis: new therapeutic approaches. *Curr Pharm Des.* 2011; 17:4111-20.
52. Meek IL, Picavet HS, Vonkeman HE, Verschuren WM, van de Laar MA. Increased cardiovascular risk factors in different rheumatic diseases compared with the general population. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52:210-6.
53. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM, Gabriel SE. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70:482-7.
54. Khan SA, Ali A, Khan SA, Zahran SA, Damanhour G, Azhar E, Qadri I. Unraveling the complex relationship triad between lipids, obesity, and inflammation. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014:502749.
55. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53:2143-54.
56. Pascual E. Persistence of monosodium urate crystals and low-grade inflammation in the synovial fluid of patients with untreated gout. *Arthritis Rheum.* 1991; 34:141-5.
57. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation* 2007; 116:894–900.

## IX. BIBLIOGRAFÍA.

58. Krishnan E, Baker JF, Furst DE, et al. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2688–96.
59. Perez-Ruiz F, Martínez-Indart L, Carmona L, Herrero-Beites AM, Pijoan JI, Krishnan E. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73:177-82.
60. Chen SY, Chen CL, Shen ML. Severity of gouty arthritis is associated with Q-wave myocardial infarction: a large-scale, cross-sectional study. *Clin Rheumatol* 2007; 26:308–13.
61. De Vera MA, Rahman MM, Bhole V, et al. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1162–4.
62. Seminog OO, Goldacre MJ. Gout as a risk factor for myocardial infarction and stroke in England: evidence from record linkage studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52:2251-9.
63. Clarson LE, Hider SL, Belcher J, Heneghan C, Roddy E, Mallen CD. Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug 27. [Epub ahead of print]. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205252.
64. Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 2003; 425: 516-521.
65. Gallucci S, Lolkema M, Matzinger P. Natural adjuvants: endogenous activators of dendritic cells. *Nat Med*. 1999; 5:1249-55.
66. Sandanger Ø, Ranheim T, Vinge LE, et al. The NLRP3 inflammasome is up-regulated in cardiac fibroblasts and mediates myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 2013; 99:164-74.



## IX. BIBLIOGRAFÍA.

67. Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, Rose DM, Terkeltaub R. Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:2936-46.
68. Ng G, Sharma K, Ward SM, et al. Receptor-independent, direct membrane binding leads to cell-surface lipid sorting and Syk kinase activation in dendritic cells. *Immunity.* 2008; 29:807-18.
69. Kam M, Perl-Treves D, Caspi D, Addadi L. Antibodies against crystals. *FASEB J.* 1992; 6:2608-13.
70. Naff GB, Byers PH. Complement as a mediator of inflammation in acute gouty arthritis. I. Studies on the reaction between human serum complement and sodium urate crystals. *J Lab Clin Med.* 1973; 81:747–760.
71. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Schopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440: 237-241.
72. Pope RM, Tschopp J. The role of interleukin-1 and the inflammasome in gout: implications for therapy. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 3183-88.
73. Jin C, Frayssinet P, Pelker R, Cwirka D, Hu B, Vignery A, et al. NLRP3 inflammasome plays a critical role in the pathogenesis of hydroxyapatite-associated arthropathy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108:14867-72.
74. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature.* 2010; 464:1357-61.
75. Rajamäki K, Lappalainen J, Oörni K, Välimäki E, Matikainen S, Kovanen PT, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS One.* 2010; 5:e11765.

## IX. BIBLIOGRAFÍA.

76. Kim JJ, Jo EK. NLRP3 inflammasome and host protection against bacterial infection. *J Korean Med Sci.* 2013; 28:1415-23.
77. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol.* 2009; 27:519-50.
78. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos AJ, Maggio M, Dixit VD, Lauretani F, Bandinelli S, Senin U, Ferrucci L. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J.* 2006; 27:1174-81.
79. Sivera F, Andrés M, Carmona L, Kydd AS, Moi J, Seth R, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73:328-35.
80. Urano W, Yamanaka H, Tsutani H, et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *J Rheumatol.* 2002; 29:1950-3.
81. Tuzcu EM, Berkalp B, De Franco AC, Ellis SG, Goormastic M, Whitlow PL, et al. The dilemma of diagnosing coronary calcification: angiography versus intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27:832-8.
82. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000; 284:835-42.
83. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163:2345–53.
84. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6- month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004; 291:2727–33.

## IX. BIBLIOGRAFÍA.

85. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60:641-9.
86. Naredo E, Uson J, Jiménez-Palop M, et al. Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition: which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout? *Ann Rheum Dis.* 2014; 73:1522-8.
87. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.
88. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES2007-2008. *Am J Med.* 2012; 125:679-87.
89. Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann Rheum Dis.* 2014; 73:1598-600.
90. Dalbeth N, Pool B, Gamble GD, et al. Cellular characterization of the gouty tophus: a quantitative analysis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:1549-56.
91. Nakayama DA, Barthelemy C, Carrera G, Lightfoot RW Jr, Wortmann RL. Tophaceous gout: a clinical and radiographic assessment. *Arthritis Rheum.* 1984; 27:468-71.
92. Samstad EO, Niyonzima N, Nymo S, et al. Cholesterol crystals induce complement-dependent inflammasome activation and cytokine release. *J Immunol.* 2014; 192:2837-45.
93. Ann LL, Mehta P, Xu L, et al. Complement C5a potentiates uric acid crystal-induced IL-1 $\beta$  production. *Eur J Immunol.* 2014 Sept 17 [Epub ahead of print]. DOI:10.1002/eji.201444560.
94. Park JJ, Roudier MP, Soman D, Mokadam NA, Simkin PA. Prevalence of birefringent crystals in cardiac and prostatic tissues, an observational study. *BMJ Open.* 2014; 4:e005308.
95. Li X, Zhang Y, Xia M, Gulbins E, Boini KM, Li PL. Activation of NLRP3 inflammasomes enhances macrophage lipid-deposition and migration:

## IX. BIBLIOGRAFÍA.

- implication of a novel role of inflammasome in atherogenesis. *PLoS One*. 2014; 9:e87552.
96. London GM. Mechanisms of arterial calcifications and consequences for cardiovascular function. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013; 3:442-445.
97. Aikawa E, Nahrendorf M, Figueiredo JL, et al. Osteogenesis associates with inflammation in early-stage atherosclerosis evaluated by molecular imaging in vivo. *Circulation*. 2007; 116:2841-50.
98. Demer LL, Tintut Y. Inflammatory, metabolic, and genetic mechanisms of vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34:715-23.
99. Giles JT, Szklo M, Post W, Petri M, Blumenthal RS, Lam G, et al. Coronary arterial calcification in rheumatoid arthritis: comparison with the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):R36.
100. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:827-832.
101. Simons DB, Schwartz RS, Edwards WD, Sheedy PF, Breen JF, Rumberger JA. Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomographic scanning: a quantitative pathologic comparison study. *J Am Coll Cardiol* 1992, 20:1118-1126.
102. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, Dabbous O. Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis--data from a prospective observational cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13:R66.
103. Grossman C, Shemesh J, Koren-Morag N, Bornstein G, Ben-Zvi I, Grossman E. Serum uric acid is associated with coronary artery calcification. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014; 16:424-8.

## IX. BIBLIOGRAFÍA.

104. Ibáñez B, Pinero A, Orejas M, Badimón JJ. Nuevas técnicas de imagen para la cuantificación de la carga aterosclerótica global. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60:299-309.
105. Neogi T, Terkeltaub R, Ellison RC, Hunt S, Zhang Y. Serum urate is not associated with coronary artery calcification: the NHLBI Family Heart Study. *J Rheumatol.* 2011; 38:111-7.
106. Pan KL, Lin JC, Lin CL, Chen MC, Chang ST, Chung CM, Hsu JT. Impact of gout on left atrial function: a prospective speckle-tracking echocardiographic study. *PLoS One.* 2014; 9:e108357.
107. Sivera F, Andres M, Falzon L, van der Heijde DM, Carmona L. Diagnostic value of clinical, laboratory, and imaging findings in patients with a clinical suspicion of gout: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl.* 2014; 92:3-8.
108. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:1301-11.
109. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, 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.
110. Hunter DJ, York M, Chaisson CE, Woods R, Niu J, Zhang Y. Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study. *J Rheumatol.* 2006; 33:1341-5.



X. ANEXOS

## Anexo 1: Aprobación del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Elda



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELDA  
Ctra. Elda-Sax, s/n. 03600-Elda. http://www.elda.san.gva.es  
Tfno: 96 698 9019 Fax: 96 697 5148. email: ceic\_helda@gva.es

Comité de Valoración Institucional del Hospital General Universitario de Elda  
Institutional Review Board of Elda General University Hospital

|               |                |
|---------------|----------------|
| Fecha<br>Date | 27 / 05 / 2013 |
|---------------|----------------|

|                                                                    |         |
|--------------------------------------------------------------------|---------|
| Número Protocolo Estudio Clínico<br>Clinical Study Protocol Number | UI13017 |
|--------------------------------------------------------------------|---------|

|                                                  |                                                 |                            |                         |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Investigador Principal<br>Principal Investigator | Dra. M <sup>a</sup> Amparo Quintanilla<br>Tello | Departamento<br>Department | Servicio de Cardiología |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título del Proyecto<br>Project Title | SEVERIDAD DE ARTEROESCLEROSIS CORONARIA EN PACIENTES CON HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA: ESTUDIO DIFERENCIAL MEDIANTE LA VISUALIZACIÓN DE CRISTALES DE URATO MONOSÓDICO<br>SEVERITY OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC HYPERURICAEMIA: A DIFFERENTIAL STUDY USING MONOSODIUM URATE CRYSTALS |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

CERTIFICA /CERTIFIES

Que el estudio arriba indicado, habiendo completado satisfactoriamente todos los requerimientos impuestos por las autoridades de este País, incluyendo los de la Declaración de Helsinki (AMM, 2008) y las Normas de Buena Práctica Clínica de la Unión Europea,

That the above study, having successfully completed all the requirements imposed by the authorities of this Country, including those of the Declaration of Helsinki (WMA, 2008) and Norms of Good Clinical Practice of the European Union,

fue APROBADO por este CEIC  
was APPROVED by this IRB

|                         |                |
|-------------------------|----------------|
| en (fecha)<br>on (date) | 27 / 05 / 2013 |
|-------------------------|----------------|

|                                                        |                |
|--------------------------------------------------------|----------------|
| y efectivo hasta (fecha)<br>and effective until (date) | 31 / 05 / 2016 |
|--------------------------------------------------------|----------------|

  
 CONSELLERIA DE SANITAT  
 C.E.I.C.  
 Hospital G. U. de ELDA  
 AGENCIA VALENCIANA DE SALUT  
 Dr. Alejandro Lizaur Utrilla  
 Presidente [President]  
 CEIC Hospital G. U. Elda [IRB Elda G. U. Hospital]

**Anexo 2: Hoja de recogida de datos de Cardiología**

NUMERO PACIENTE

Fecha de inclusión:

Cumple todos los criterios de inclusión Sí  No

Nuevo evento coronario: Angina Inestable  IAMSEST  Hiperuricemia: Si  No

**1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS:**

Sexo: Mujer  Varón  Edad: \_\_\_\_\_ Raza: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_

**2. VARIABLES CLINICAS**

**2.1 ANTECEDENTES PERSONALES:**

**- Factores de riesgo CV:**

HTA: Si  No

Dislipemia: Si  No

Diabetes: Si  No  Tipo: 1  2  Tto: Nada  Insulina  ADOs  Ambos

▪ Complicaciones Microangiopáticas: Si  No  Cual? \_\_\_\_\_

Tabaquismo: Actual  Exfumador  No

**- Enfermedad vascular previa**

→ Enfermedad Coronaria:

Antecedente previo de CIC: Si  No  Revascularización previa: Nada  ACTP  CABG

**TIMI: AAS 7 días previos: Si  No  Lesiones >50%: Si  No  >2 Anginas 24 h antes : Si  No**

→ Enfermedad cerebrovascular: Si  No  Revascularización: Si  No

Tipo: Stent  Qx  Ambos

→ Enfermedad vascular periférica: Si  No  Revascularización: Si  No

Tipo: Stent  Cirugía  Ambos

→ Tratamientos:

Reductores de uricemia: Si  No  Cual? Alopurinol  Febuxostat  Benbromarona

Colchicina: Si  No

Diuréticos: Si  No  Tiazidas  D. de asa  Ahorradores de K

Antiagregantes: Si  No  Tipo: AAS  Clopidogrel  Prasugrel  Ticagrelor

Anticoagulantes: Si  No  Tipo: Sintrom  Nuevos ACOs



## X. ANEXOS.

Bloqueantes: Si  No  Calcio Antagonistas Si  No  Nitratos Si  No

Ivabradina Si  No  Ranolazina Si  No

IECAs Si  No  ARA II Si  No   $\alpha$ bloqueantes Si  No

Hipolipemiantes: Si  No  Tipo: Estatinas  Otros  Cual \_\_\_\_\_

### **3. EVENTO CORONARIO ACTUAL**

Tipo de evento coronario actual: Angina Inestable  IAMSEST

Clase Killip: I  II  III  IV

**TIMI: Descenso Segmento ST: Si  No**

Tipo de revascularización actual: Nada  ACTP  CABG

Nº vasos afectados: 0 (Coronarias normales)  1Vaso  2Vasos  3Vasos o TCI

Nº lesiones:

Extensión de calcificación coronaria: Ausente  Ligera  Moderada  Grave

Escala GRACE: Risk score (Nº) \_\_\_\_\_ Risk Category (Grados) Bajo  Intermedio  Alto

Escala TIMI Risk Score: Puntuación (Nº) \_\_\_\_\_ Riesgo: Bajo  Intermedio  Alto

### **4. VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS:**

FE: Normal  Disminuida  Severidad de Disfunción VI: Ligera  Moderada  Severa

HVI: Si  No  Severidad HVI: Ligera  Moderada  Severa

Disfunción diastólica: Si  No  Tipo de disfx diastólica: I  II  III  IV

IM: No  Ligera  Moderada  Severa  EAo: No  Ligera  Moderada  Severa

### **5. VARIABLES ANALÍTICAS:**

CK: Normal  Elevada  Valor \_\_\_\_\_ Tnl: Normal  Elevada  Valor \_\_\_\_\_

Perfil lipídico: Col T \_\_\_\_\_ HDL \_\_\_\_\_ LDL \_\_\_\_\_ TG \_\_\_\_\_

Hb Glicosilada: Valor \_\_\_\_\_

Función renal: Normal  Alterada  Estadío \_\_\_\_\_ Cr: \_\_\_\_\_ FG: \_\_\_\_\_

Ácido Úrico: Previo  Valor \_\_\_\_\_ Al ingreso  Valor \_\_\_\_\_

**Anexo 3: Hoja de recogida de datos de Reumatología**

NÚMERO DE PACIENTE

**ECOGRAFISTA 1**

| ECOGRAFÍA                                         | 1ª MTF IZQUIERDA |        | 1ª MTF DERECHA |        |
|---------------------------------------------------|------------------|--------|----------------|--------|
|                                                   | Dorsal           | Medial | Dorsal         | Medial |
| Señal <i>power-Doppler</i><br>(grado 0-3 OMERACT) |                  |        |                |        |
| Derrame articular                                 |                  |        |                |        |
| Signo Doble Contorno<br>(sí/no)                   |                  |        |                |        |
| Signo Tormenta de Nieve<br>(sí/no)                |                  |        |                |        |
| Tofos<br>(sí/no)                                  |                  |        |                |        |
| Señal <i>power-Doppler</i> en<br>tofos<br>(sí/no) |                  |        |                |        |

| ECOGRAFÍA                                         | RODILLA IZQUIERDA |     |     |       |     |     |    |
|---------------------------------------------------|-------------------|-----|-----|-------|-----|-----|----|
|                                                   | CH                | PPL | PPM | SP/TC | TRP | TRD | IP |
| Señal <i>power-Doppler</i><br>(grado 0-3 OMERACT) |                   |     |     |       |     |     |    |
| Derrame articular                                 |                   |     |     |       |     |     |    |
| Signo Doble Contorno<br>(sí/no)                   |                   |     |     |       |     |     |    |
| Signo Tormenta de<br>Nieve (sí/no)                |                   |     |     |       |     |     |    |
| Tofos<br>(sí/no)                                  |                   |     |     |       |     |     |    |
| Señal <i>power-Doppler</i> en<br>tofos<br>(sí/no) |                   |     |     |       |     |     |    |

CH: Cartílago hialino. PPL: Receso parapatelar lateral. PPM: parapatelar medial. SP: suprapatelar. TC: tendón cuadrípital. TRP: tendón rotuliano proximal. TRD: tendón rotuliano distal. IP: receso infrapatelar.

X. ANEXOS.

| ECOGRAFÍA                                         | RODILLA DERECHA |     |     |       |     |     |    |
|---------------------------------------------------|-----------------|-----|-----|-------|-----|-----|----|
|                                                   | CH              | PPL | PPM | SP/TC | TRP | TRD | IP |
| Señal <i>power-Doppler</i><br>(grado 0-3 OMERACT) |                 |     |     |       |     |     |    |
| Derrame articular                                 |                 |     |     |       |     |     |    |
| Signo Doble Contorno<br>(sí/no)                   |                 |     |     |       |     |     |    |
| Signo Tormenta de<br>Nieve (sí/no)                |                 |     |     |       |     |     |    |
| Tofos<br>(sí/no)                                  |                 |     |     |       |     |     |    |
| Señal <i>power-Doppler</i> en<br>tofos<br>(sí/no) |                 |     |     |       |     |     |    |

CH: Cartílago hialino. PPL: Receso parapatelar lateral. PPM: parapatelar medial. SP: suprapatelar. TC: tendón cuadriceps. TRP: tendón rotuliano proximal. TRD: tendón rotuliano distal. IP: receso infrapatelar.

Artrocentesis articular Sí  No  Cristales Sí  No  / UMS  PFC



X. ANEXOS.

NÚMERO DE PACIENTE

ECOGRAFISTA 2

| ECOGRAFÍA                                      | 1ª MTF IZQUIERDA |        | 1ª MTF DERECHA |        |
|------------------------------------------------|------------------|--------|----------------|--------|
|                                                | Dorsal           | Medial | Dorsal         | Medial |
| Señal <i>power-Doppler</i> (grado 0-3 OMERACT) |                  |        |                |        |
| Derrame articular                              |                  |        |                |        |
| Signo Doble Contorno (sí/no)                   |                  |        |                |        |
| Signo Tormenta de Nieve (sí/no)                |                  |        |                |        |
| Tofos (sí/no)                                  |                  |        |                |        |
| Señal <i>power-Doppler</i> en tofos (sí/no)    |                  |        |                |        |

| ECOGRAFÍA                                      | RODILLA IZQUIERDA |     |     |       |     |     |    |
|------------------------------------------------|-------------------|-----|-----|-------|-----|-----|----|
|                                                | CH                | PPL | PPM | SP/TC | TRP | TRD | IP |
| Señal <i>power-Doppler</i> (grado 0-3 OMERACT) |                   |     |     |       |     |     |    |
| Derrame articular                              |                   |     |     |       |     |     |    |
| Signo Doble Contorno (sí/no)                   |                   |     |     |       |     |     |    |
| Signo Tormenta de Nieve (sí/no)                |                   |     |     |       |     |     |    |
| Tofos (sí/no)                                  |                   |     |     |       |     |     |    |
| Señal <i>power-Doppler</i> en tofos (sí/no)    |                   |     |     |       |     |     |    |

CH: Cartílago hialino. PPL: Receso parapatelar lateral. PPM: parapatelar medial. SP: suprapatelar. TC: tendón cuadricipital. TRP: tendón rotuliano proximal. TRD: tendón rotuliano distal. IP: receso infrapatelar.

X. ANEXOS.

| ECOGRAFÍA                                         | RODILLA DERECHA |     |     |       |     |     |    |
|---------------------------------------------------|-----------------|-----|-----|-------|-----|-----|----|
|                                                   | CH              | PPL | PPM | SP/TC | TRP | TRD | IP |
| Señal <i>power-Doppler</i><br>(grado 0-3 OMERACT) |                 |     |     |       |     |     |    |
| Derrame articular                                 |                 |     |     |       |     |     |    |
| Signo Doble Contorno<br>(sí/no)                   |                 |     |     |       |     |     |    |
| Signo Tormenta de<br>Nieve (sí/no)                |                 |     |     |       |     |     |    |
| Tofos<br>(sí/no)                                  |                 |     |     |       |     |     |    |
| Señal <i>power-Doppler</i> en<br>tofos<br>(sí/no) |                 |     |     |       |     |     |    |

CH: Cartílago hialino. PPL: Recesso parapatelar lateral. PPM: parapatelar medial. SP: suprapatelar. TC: tendón cuadricipital. TRP: tendón rotuliano proximal. TRD: tendón rotuliano distal. IP: recesso infrapatelar.

Artrocentesis articular Sí  No

Cristales Sí  No  / UMS  PFC



## **Anexo 4: Consentimiento informado del estudio**

# **Estudio de factores pronósticos cardiovasculares en pacientes con hiperuricemia y gota.**

## Hoja de información para el paciente

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación. Antes de decidir, es importante que entienda por qué se está haciendo este estudio y qué implica para usted. Por favor, tómese un rato para leer esta información detenidamente y si lo desea háblelo con sus amigos, familiares o su médico. Pregúntanos si alguna parte no le queda clara o quiere más información.

### Objetivo del estudio:

¿Por qué ha sido usted escogido? Usted ha sido escogido porque ha tenido un problema de corazón y presenta niveles altos en sangre de ácido úrico y/o ha tenido gota.

¿Tengo que participar? Usted decide si quiere participar en el estudio. Si decide participar se le dará un consentimiento informado para firmar. Aunque ahora decida participar, puede abandonar el estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones. Esto no afectará a su tratamiento posterior.

¿Qué pasará si participo? Durante su ingreso en el hospital, será valorado por el Servicio de Reumatología. La visita consistirá en la realización de una ecografía articular, para ver si tiene imágenes que sugieran depósitos de ácido úrico. En caso afirmativo, además se le propondrá extraer una pequeña muestra de líquido articular para examinarlo al microscopio. Esto es parte de la práctica clínica habitual en nuestro servicio en pacientes con sospecha de gota, para poder confirmar el diagnóstico con exactitud. Esto exige un pequeño pinchazo en la articulación para extraer el líquido sinovial. Hay un riesgo mínimo de que se produzca una infección en la articulación como consecuencia (menor de 1 en 3000 de la situación). En comparación el riesgo de morir por un accidente de coche es de 1 en 6500 cada año.

Confidencialidad: Toda información recogida sobre usted y sobre su enfermedad será estrictamente confidencial.

Persona de contacto: Si quiere discutir algún aspecto de este proyecto con uno de los investigadores llame al 678035969 o 678582991

Nombre del doctor:

## SERVICIO DE CARDIOLOGÍA

| <b>Hoja de consentimiento informado</b>                                                                                                                                                                                                                               |                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----|
| <b>Estudio de factores pronósticos cardiovasculares en pacientes con hiperuricemia y gota.</b>                                                                                                                                                                        |                                       |    |
| Nombre investigador:                                                                                                                                                                                                                                                  |                                       |    |
| <i><b>El paciente debe completar esta hoja por si mismo</b></i>                                                                                                                                                                                                       | Por favor rodee la respuesta oportuna |    |
| Ha leído la hoja de información al paciente?                                                                                                                                                                                                                          | SÍ                                    | NO |
| Se le ha dado una copia para usted?                                                                                                                                                                                                                                   | SÍ                                    | NO |
| Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas?                                                                                                                                                                                                                          | SÍ                                    | NO |
| Ha recibido respuestas satisfactorias a sus preguntas?                                                                                                                                                                                                                | SÍ                                    | NO |
| Ha recibido suficiente información sobre este estudio?                                                                                                                                                                                                                | SÍ                                    | NO |
| Con quien ha hablado? .....                                                                                                                                                                                                                                           |                                       |    |
| <p style="text-align: center;"><b><u>Entiende que usted puede abandonar el estudio:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En cualquier momento</li> <li>- Sin explicaciones</li> <li>- Sin que por ello se afecten sus tratamientos futuros</li> </ul> | SÍ / NO                               |    |
| Acepta participar en este estudio?    SÍ / NO                                                                                                                                                                                                                         |                                       |    |
| Firma: ..... Fecha: .....                                                                                                                                                                                                                                             |                                       |    |

X. ANEXOS.

Nombre (mayúsculas) .....

Firma del médico ..... Fecha: .....

Nombre (mayúsculas) .....





## Anexo 5: Resúmenes de congresos

### 1) Congreso Nacional de las Enfermedades Cardiovasculares Santiago de Compostela, Octubre 2014.

#### ➤ PÓSTER

Rev Esp Cardiol. 2014;67 Supl 1:670

## REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

### 6049-631 - SEVERIDAD DE ATEROESCLEROSIS CORONARIA EN PACIENTES CON HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA INGRESADOS POR UN EVENTO CORONARIO: ESTUDIO DIFERENCIAL MEDIANTE LA VISUALIZACIÓN DE CRISTALES DE URATO MONOSÓDICO

*María Amparo Quintanilla Tello<sup>1</sup>, Mariano Andrés<sup>2</sup>, Francisca Sivera<sup>1</sup>, Paloma Vela<sup>2</sup> y Juan Miguel Ruiz Nodar<sup>2</sup> del <sup>1</sup>Hospital General de Elda (Alicante) y <sup>2</sup>Hospital General Universitario de Alicante.*

#### Resumen

**Introducción:** La gota es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular (ECV) asociada a la inflamación por el depósito de cristales de urato. Sin embargo, la relación directa entre hiperuricemia asintomática (HUA) y ECV es más controvertida. Cerca de un 25% de pacientes con HUA presentan depósito de cristales de urato en articulaciones. La presencia de dichos cristales en pacientes con HUA podría conllevar un aumento del riesgo CV, hecho no evaluado hasta la fecha.

**Objetivos:** Valorar el efecto del depósito asintomático de cristales de urato en la severidad de la aterosclerosis coronaria.

**Métodos:** Estudio descriptivo realizado en pacientes con HUA ingresados por un evento coronario (angina inestable o infarto sin elevación del ST). Se excluyeron los pacientes sin realización de coronariografía. Se registraron variables clínicas, analíticas, ecográficas (cardíacas y articulares) y angiográficas. Los pacientes fueron evaluados por un reumatólogo mediante ecografía articular y en caso de datos sugestivos de depósito de cristales, confirmación mediante punción y microscopía. Se ha evaluado la calcificación del árbol coronario y el número de lesiones coronarias significativas.

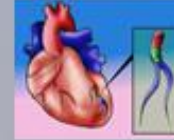
**Resultados:** Se han incluido 44 pacientes, con una mediana de edad de 72 años (rango intercuartílico - RIC - 59,00-80,75), siendo el 72,7% varones. El principal motivo de ingreso fue IAMSEST en el 63,6%. La mediana del número de lesiones coronarias fue de 3 (RIC 2-4). La extensión de la calcificación coronaria se evaluó como moderada-grave en el 44% de los pacientes. Del total de 44 pacientes, se demostró depósito de cristales en 9 pacientes (20,5%). No hubo diferencias en la presencia de FRCV clásicos entre grupos. Los pacientes con cristales presentaron de forma estadísticamente significativa un mayor número de lesiones coronarias (4 vs 3,  $p = 0,047$ ) y mayor porcentaje de calcificación coronaria moderada-severa (88,88% vs 32,35%,  $p = 0,021$ ).

**Conclusiones:** Los resultados de nuestro estudio muestran una mayor extensión de aterosclerosis coronaria en aquellos pacientes hiperuricémicos con depósito asintomático de cristales de UMS.

**SEVERIDAD DE ATEROESCLEROSIS CORONARIA EN PACIENTES CON HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA INGRESADOS POR UN EVENTO CORONARIO: ESTUDIO DIFERENCIAL MEDIANTE LA VISUALIZACIÓN DE CRISTALES DE URATO MONOSÓDICO**



MA Quintanilla<sup>1</sup>, M Andúzar<sup>2</sup>, P Siverio<sup>2</sup>, P Vela<sup>3</sup>, JM Ruiz Nodda<sup>4</sup>  
<sup>1</sup> Sección de Cardiología y <sup>2</sup> Sección Reumatología, H. General Sida (Alicante)  
<sup>3</sup> Sección de Reumatología y <sup>4</sup> Servicio de Cardiología, H. General Universitario, Alicante<sup>4</sup>



**INTRODUCCIÓN:** La gota es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular (ECV) asociada a la inflamación por el depósito de cristales de urato. Sin embargo, la relación directa entre hiperuricemia asintomática (HUA) y ECV es más controvertida. Cerca de un 25% de pacientes con HUA presentan depósito de cristales de urato en articulaciones. La presencia de dichos cristales en pacientes con HUA podría conllevar un aumento del riesgo CV, hecho no evaluado hasta la fecha

**OBJETIVO:** Valorar el efecto del depósito asintomático de cristales de urato en la severidad de la aterosclerosis coronaria

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo realizado en pacientes con HUA ingresados por un evento coronario (angina inestable o infarto sin elevación del ST).

Exclusión de pacientes sin realización de coronariografía y con antecedentes de gota

Registro de variables clínicas, analíticas, ecográficas (cardíacas y articulares) y angiográficas.

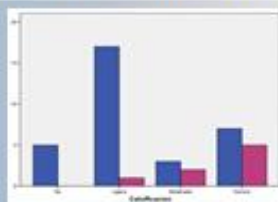
Evaluación por un reumatólogo mediante ecografía articular y en caso de datos sugestivos de depósito de cristales, confirmación mediante punción y microscopía.

Evaluación por un Cardiólogo intervencionista de la calcificación del árbol coronario en 4 grados (ausente, ligera, moderada y severa) y el número de lesiones coronarias significativas.

**RESULTADOS:** Inclusión de 44 pacientes, con una mediana de edad de 72 años (rango intercuartílico – RIC – 59,00-80,75), siendo el 72,7% varones. El principal motivo de ingreso fue IAMSEST en el 63,6%. La mediana del número de lesiones coronarias fue de 3 (RIC 2-4).

La extensión de la calcificación coronaria se evaluó como moderada-severa en el 44% de los pacientes. Del total de 44 pacientes, se demostró depósito de cristales en 9 pacientes (20,5%).

No hubo diferencias en la presencia de FRCV clásicos entre grupos.



|                                                  | MSU+<br>paciente<br>(n=11) | MSU-<br>paciente<br>(n=40) | p-value |
|--------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------|
| Moderate-severe coronary calcification<br>(n=7)  | 6 (66%)                    | 12 (34%)                   | 0.005   |
| Significant coronary lesions<br>(median, p25-75) | 4 (2.5-5)                  | 3 (1-4)                    | 0.027   |

**CONCLUSIONES:** Los resultados de nuestro estudio muestran una mayor extensión de aterosclerosis coronaria en aquellos pacientes hiperuricémicos con depósito asintomático de cristales de UMS.

## 2) American College of Rheumatology annual congress Boston (USA), Noviembre 2014

### ➤ COMUNICACIÓN ORAL

829

**Asymptomatic Deposit of Monosodium Urate Crystals Associates to a More Severe Coronary Calcification in Hyperuricemic Patients with Acute Coronary Syndrome.** Mariano Andrés<sup>1</sup>, María Amparo Quintanilla<sup>1</sup>, Francisca Sivera<sup>1</sup>, Paloma Vela<sup>2</sup> and Juan Miguel Ruiz-Nodar<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Hospital General Universitario de Elda, Alicante, Spain, <sup>2</sup>Universidad Miguel Hernández, Alicante, Spain, <sup>3</sup>Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, Spain.

**Background/Purpose:** Increased cardiovascular (CV) risk in gout relates to crystal-driven inflammation. Monosodium urate (MSU) crystals are found in ~25% of patients with asymptomatic hyperuricemia (AH) by ultrasound (US) [1,2]. Whether AH patients with crystal deposits depict an increased CV risk has not been assessed so far. We aimed to assess the association between the deposit of MSU crystals in AH and the severity and extension of the coronary atherosclerotic disease (CAD).

**Methods:** Cross-sectional study, approved by the local ethics committee. Consecutive patients with AH (serum uric acid [SUA] >7.0 mg/dL) admitted due to an acute coronary event were selected. Those with current urate lowering treatment (ULT) were excluded. US of both knees and 1<sup>st</sup> MTP joints was performed to detect signs of MSU crystals deposition: doble contour sign, snow storm sign, tophus or joint effusion. When present, US-guided arthrocentesis was performed to confirm MSU crystals by polarised light microscopy. US and microscopy findings were later reviewed by a blinded rheumatologist. CAD was assessed through the severity of coronary artery calcification (absent, mild, moderate or severe) and the total of significant coronary lesions (>50% of the diameter) at coronariography by a blinded cardiologist. Traditional CV risk factors were also collected. Association between coronariographic features and crystal identification was analysed by logistic regression for binary variables and lineal regression for continuous variables.

**Results:** Fifty-one patients were enrolled, median (p25–75) age 73 years (59–81), 76.5% males. Median SUA at admission was 7.6 mg/dL (7.08–8.6). Moderate-to-severe calcification was present in 21 (41.2%) patients, and the median number of significant coronary lesions was 3.0 (2–5). US found lesions in 49 (96.0%) patients: joint effusion in 94.1%, tophi in 9.8%, doble contour sign in 9.8% and snow storm sign in 3.9%. Arthrocentesis was performed in 48 patients. MSU crystals were identified in 11 patients (21.6% of total). No significant differences between groups were found in traditional CV risk factors or SUA levels. The presence of moderate to severe coronary calcification significantly differed between groups and strongly associate to the detection of MSU crystals [Table]. The number of significant lesions did not associate to MSU crystals identification, though a trend towards more lesions in MSU+ patients was noted.

**Conclusion:** Our study found a more severe coronary calcification in those AH patients with deposits of MSU crystals. These patients might benefit from ULT aiming to reduce their CV risk, but this should be addressed in future studies.

#### References:

- [1] Arthritis Res Ther; 13:R4.  
[2] Ann Rheum Dis; 71:157.

#### Table.

|                                               | MSU+ patients (n= 11) | MSU- patients (n=40) | p-value | Association analysis                                          |
|-----------------------------------------------|-----------------------|----------------------|---------|---------------------------------------------------------------|
| Moderate-severe coronary calcification (n,%)  | 8 (72.7%)             | 13 (32.5%)           | 0.016   | OR 9.406 <sup>+</sup><br>(95%CI 1.459, 60.637)                |
| Significant coronary lesions (median, p25–75) | 4.0 (3.0–5.0)         | 3.0 (1.3–4.0)        | 0.137   | $\beta$ 0.693<br>(95%CI-0.596, 1.982)<br>R <sup>2</sup> 0.003 |

MSU: monosodium urate; OR: odds ratio; CI: confidence interval. <sup>+</sup> Model adjusted for age, gender, hypertension, diabetes, dyslipemia, smoking, glomerular filtration rate and serum uric acid at admission.

**Disclosure:** M. Andrés, None; M. A. Quintanilla, None; F. Sivera, None; P. Vela, None; J. M. Ruiz-Nodar, None.

*Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(11Suppl): abstract #829.