

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA



**LAS CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS Y
CLÍNICAS DE LA GOTA Y SU ASOCIACIÓN CON
EL TAMAÑO DE LOS CRISTALES DE URATO
MONOSÓDICO**

AUTOR: SANSANO MUÑOZ, ELENA

TUTOR: DR. ANDRÉS COLLADO, MARIANO-NICOLÁS

COTUTOR: PROF. DR. PASCUAL GÓMEZ, ELISEO

Departamento y Área: Medicina

Curso académico: 2022-2023

Convocatoria de: Junio 2023

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
1 INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN.....	4
1.1 MECANISMO DE CRISTALIZACIÓN DEL UMS E INFLAMACIÓN ASOCIADA	5
2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	7
2.1 HIPÓTESIS	7
2.2 OBJETIVOS	8
3 MÉTODOS	8
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN	8
3.2 TIPO DE MUESTREO	9
3.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN	9
3.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	9
3.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	9
3.4 VARIABLES DEL ESTUDIO	9
3.4.1 VARIABLES DEPENDIENTES	9
3.4.2 VARIABLES INDEPENDIENTES.....	10
3.5 PROCEDIMIENTOS.....	11
3.5.1 RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS	11
3.5.2 EVALUACIÓN ECOGRÁFICA	13
3.6 PLAN DE ANÁLISIS	13
3.6.1 TAMAÑO MUESTRAL	13
3.6.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	13
3.7 ASPECTOS ÉTICOS	14
4 RESULTADOS.....	15
5 DISCUSIÓN	21
6 LECCIONES APRENDIDAS AL REALIZAR ESTE TFG.....	24
7 REFERENCIAS	24
ANEXO 1: CEIM DE HGUDB - ISABIAL.....	29
ANEXO 2: OIR DE LA UMH	30
ANEXO 3: STROBE CHECKLIST.....	31

RESUMEN

Introducción: Se desconoce el proceso de formación de cristales de urato monosódico (UMS) en la articulación, pero posiblemente los cristales de mayor tamaño se formen empleando otro cristal como molde, como parece ocurrir dentro de los tofos.

Objetivo: Comparar el tamaño de los cristales UMS según la presencia de signos ecográficos de depósito en la articulación afectada por gota.

Diseño: Estudio de investigación observacional, analítico y de corte transversal.

Participantes: Pacientes con gota probada por cristales, que no hayan recibido una infiltración intraarticular con glucocorticoides en las 4 semanas previas, no lleven una articulación protésica y sin cristales de pirofosfato cálcico (PPC) en el líquido sinovial.

Contexto: Sección de Reumatología del Hospital General Universitario Dr. Balmis, tanto consultas externas como sala de hospitalización.

Medidas: Distribución de la longitud de los cristales de UMS y presencia de cristales grandes según percentiles 66, 75 o 90, al microscopio óptico de luz polarizada (MOLP), y su asociación con dos modelos de depósito ecográfico de cristales (Eco-1: doble contorno (DC), tofos y/o agregados grado 2-3; Eco-2: DC y/o tofos grado 2-3) mediante U de Mann-Whitney.

Resultados: Se analizaron 742 cristales de 20 articulaciones, siendo su mediana de longitud de 21,19 μ m (IC_{95%} 17,69 - 26,48). Los pacientes con modelo Eco-1 presentaron similares valores de longitud (mediana 21,19 μ m; P25-75 15,89-23,31 vs 21,19 μ m; P25-75 16,95-30,99) y de cristales de mayor tamaño (Psup66, 75 o 90) respecto a los pacientes sin depósito. Sin embargo, en el modelo Eco-2 acotado a OMERACT, las medianas (p25-75) de longitud fueron numéricamente mayores

(18,54µm; 15,89-23,31 vs 22,78µm; 18,54-38,14) y presentaron de forma significativa más cristales largos (valor absoluto de cristales superiores al P66 y P75 y valor relativo de cristales superiores al P90) respecto a los pacientes sin depósito.

Limitaciones: Pequeño tamaño muestral, ajuste de criterios de selección debido al escaso reclutamiento, conocimiento por parte de los ecografistas de variables clínico-demográficas, sesgos de memoria y de selección.

Conclusión: La presencia de signo de DC o tofos se asocia a mostrar más cristales de UMS largos, lo que sugiere que su formación se produciría sobre otro cristal (nucleación heterogénea secundaria).

Palabras clave: gota, cristales de urato monosódico, longitud, ecografía.

ABSTRACT

Introduction: The process of monosodium urate (MSU) crystallization in the joint is unknown, but possibly larger crystals are formed using another crystal as a template, as tend to occur inside tophi.

Objective: To compare the size of MSU crystals according to the presence of sonographic signs of deposition in the joint affected by gout.

Design: Observational, analytical, cross-sectional research study.

Participants: Patients with crystal-proven gout, with no recent (4 weeks) intra-articular glucocorticoid injection, no prosthetic joint, and no calcium pyrophosphate (CPP) crystals in the synovial fluid.

Setting: Rheumatology Section of the Hospital General Universitario Dr. Balmis, both outpatient and inpatient.

Measurements: Distribution of MSU crystal length (in μm) and presence of large crystals according to 66th, 75th or 90th percentiles, by polarized light microscopy, and their association with two models of ultrasound signs of crystal deposition (Echo-1: DC sign, tophi and/or aggregates grade 2-3; Echo-2: DC sign and/or tophi grade 2-3) by Mann-Whitney U's test.

Results: A total of 742 crystals from 20 joints were analyzed, with a median length of $21.19\mu\text{m}$ ($_{95\%}\text{CI}$ 17.69 – 26.48). Patients with Echo-1 model deposits showed similar crystal lengths (median $21.19\mu\text{m}$; P25-75 15.89-23.31 vs. $21.19\mu\text{m}$; P25-75 16.95-30.99) and long crystals (Psup66, 75 or 90) compared to patients without deposition. However, in the Echo-2 model, median (p25-75) lengths were numerically greater ($18.54\mu\text{m}$; 15.89-23.31 vs. $22.78\mu\text{m}$; 18.54-38.14) and they significantly showed a higher presence of long crystals (absolute value of crystals greater than P66 and P75 and relative value of crystals greater than P90) compared to patients without ultrasound deposition.

Limitations: Small sample size, post-hoc modification of selection criteria due to slow recruitment, sonographers' awareness of clinical-demographic variables, recall and selection biases.

Conclusions: The presence of DC sign or tophi is associated with showing a greater number of long UMS crystals, suggesting that their formation would occur on another crystal (secondary heterogeneous nucleation).

Key words: gout, monosodium urate crystals, length, ultrasound.

1 INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La gota es una enfermedad reumática crónica, aunque potencialmente reversible con tratamiento adecuado. Se produce por el depósito en los tejidos, más comúnmente en las articulaciones, de cristales de una sal del ácido úrico, urato monosódico (UMS). Es la artritis microcristalina e inflamatoria más frecuente.^[1,2]

Su prevalencia mundial varía desde 0,1 a 5% y la incidencia se estima entre 0,3 - 6 casos por 1.000 habitantes/año. Estos datos suelen ser mayores en países desarrollados y las cifras van en aumento, ya que está estrechamente relacionada con la obesidad y el síndrome metabólico. En España, la prevalencia está en torno al 3,3% y la incidencia es de 1,1 casos nuevos por 1.000 habitantes/año. La incidencia es 2-6 veces mayor en hombres que en mujeres, igualándose después de los 70 años.^[1,3]

Esta artritis se debe a la presencia prolongada de niveles elevados de ácido úrico en sangre, más de 6,8 mg/dL, por un desequilibrio entre producción y eliminación de UMS. La hiperuricemia crónica es una condición necesaria pero no suficiente para la aparición de gota, ya que hay otros factores que intervienen: genética, condicionantes demográficos, raza, enfermedad renal crónica (ERC), dieta, alcoholismo, obesidad y fármacos diuréticos, entre otros.^[3]

La manifestación clínica más característica es la monoartritis aguda asimétrica recurrente, aunque también puede aparecer como oligoartritis. Suele afectar en primer lugar a las articulaciones de miembros inferiores como la primera metatarsfalángica (MTF) (podagra), aunque con el paso del tiempo puede afectar a cualquier articulación. La persistencia de hiperuricemia durante años conduce a la acumulación de cristales en tejidos blandos y a la aparición de depósitos tofáceos, que preceden al primer ataque.^[3]

El diagnóstico de certeza es mediante la visualización de los cristales de UMS al microscopio óptico de luz polarizada (MOLP) de una muestra de líquido sinovial obtenida

mediante artrocentesis, o bien, de una muestra tofácea. Adicionalmente, se puede recurrir a pruebas de imagen como la radiología simple, que permite ver un aumento de partes blandas en fase aguda y, en fases más avanzadas, formaciones radioopacas heterogéneas (tofós) y interrupciones de la cortical ósea, “lesión en sacabocado”. Por otro lado, está la ecografía, de gran utilidad al no emplear radiación ionizante, presentar amplia disponibilidad y servir para el diagnóstico (guiar artrocentesis) y seguimiento. Sin embargo, es operador dependiente, requiere una elevada curva de aprendizaje y en obesos o articulaciones grandes puede ser complicado obtener buenas imágenes.^[4,5] Un signo característico no patognomónico es la visualización de una línea hiperecoica que separa el líquido sinovial del cartílago articular, siguiendo el contorno de la superficie cortical ósea adyacente, “signo del doble contorno” (típicamente en la cara dorsal de la primera MTF).^[3] También se pueden ver tofos en forma de acúmulos hiperecoicos en áreas articulares, periarticulares o tendinosas, ocasionalmente rodeados por un halo hipoeicoico, predominando en zonas sometidas a estrés mecánico (cabeza del primer metatarsiano, inserción del tendón de Aquiles y del cuádriceps).^[5] Otros hallazgos son: agregados (depósitos hiperecoicos puntiformes), derrames articulares, sinovitis y erosiones.^[4]

Respecto al tratamiento, los fármacos tienen como objetivo reducir y normalizar los niveles de uricemia para que los cristales se disuelvan.^[3] Pacientes no tratados o con hiperuricemia persistente desarrollan una artropatía crónica y, en 20 años, el 75% presentan lesiones estructurales visibles radiológicamente.^[1] Por otro lado, hay que tener en cuenta la gran cantidad de comorbilidades que presentan, posiblemente relacionadas con la hiperuricemia, destacando las cardiovasculares (HTA, enfermedad coronaria, infarto, aterosclerosis...) y nefrológicas, entre otras.^[6]

1.1 MECANISMO DE CRISTALIZACIÓN DEL UMS E INFLAMACIÓN ASOCIADA

La formación y el depósito del cristal de UMS es la clave de la patogenia de la gota.^[7] En una primera fase, hay hiperuricemia sin formación de cristales.

Posteriormente, si la hiperuricemia se mantiene en el tiempo y aparecen otros condicionantes, comienza la precipitación y el depósito en los tejidos. En esta fase, llamada inflamación subclínica, los cristales pueden ser detectados por técnicas de imagen como la ecografía sin que haya manifestaciones clínicas.^[3]

Para la formación de los cristales, además de un plasma sobresaturado de urato (> 6,8 mg/dL), son necesarios otros factores que reduzcan la solubilidad del cristal (temperatura), favorezcan la nucleación (pH ácido, hipocalcemia, Ig, condroitín sulfato, fosfatidilcolina, choque mecánico) y aceleren el crecimiento (grado de saturación). Una misma concentración de urato en sangre puede dar diferentes fenotipos gotosos.^[2]

El proceso de precipitación, llamado nucleación, es el paso limitante de la velocidad de formación del cristal. Las moléculas dispersas en la solución se agrupan en racimos al superar las fuerzas de dispersión del disolvente y se unen entre sí para formar los núcleos cristalinos.^[2] La nucleación puede ser homogénea, si el cristal se forma en ausencia de una superficie extraña o de otro cristal, o heterogénea, si se produce sobre una superficie extraña. Cuando se forman nuevos cristales a partir de otro preexistente se habla de nucleación secundaria. La forma heterogénea y secundaria se pueden producir con niveles más bajos de hiperuricemia.^[2]

Cuando el núcleo del cristal adquiere un tamaño adecuado y tiene una estructura estable, el crecimiento es más rápido en los extremos longitudinales, dándole forma de aguja, alargada y estrecha, característica del cristal de UMS.^[2]

Cuando los cristales pasan de la superficie del cartílago hialino al espacio articular son reconocidos y fagocitados por macrófagos sinoviales. Las altas concentraciones de sodio en los cristales producen una hiperosmolaridad en el interior del fagocito provocando la entrada de agua y el edema celular. Este mecanismo para mantener el equilibrio osmolar disminuye el potasio, activando el inflammasoma NALP3 y la interleuquina 1 (IL-1). También se producen mediadores inflamatorios productos del

ácido araquidónico (PGE2 y LTB4). Otras vías de activación son el receptor tipo *toll* (TLR) y ácidos grasos libres.^[3,7]

La interleuquina causa una inflamación excesiva con vasodilatación y reclutamiento de células inmunitarias (neutrófilos) cercanas a los cristales. Esta respuesta rápida se manifiesta clínicamente como un ataque agudo de gota. Por tanto, la detección de fagocitos con cristales intracelulares refleja la relación causal entre la formación del cristal y la inflamación.^[7] Entre ataques, los cristales pueden permanecer en el líquido articular, lo que sugiere que la capacidad inflamatoria puede estar modulada por elementos del líquido sinovial.^[2]

El depósito de UMS en los tejidos (tofós), como estadio final, induce también respuestas inflamatorias crónicas que determinan el daño estructural articular.^[3]

A pesar de los avances, todavía no hay una comprensión de cómo se forman y se resuelven los cristales de UMS.^[2]

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

1. Los pacientes con signos ecográficos de depósito mostrarán, en promedio, una mayor longitud de cristales de UMS.
2. Se identificará una mayor longitud de cristales de UMS en pacientes con gota tofácea subcutánea.
3. La hiperuricemia previa más elevada determinará una mayor longitud de los cristales analizados.
4. El uso de tratamiento hipouricemiante repercutirá en la menor longitud de los cristales.

2.2 OBJETIVOS

1. Comparar la longitud de los cristales de UMS según la presencia de signos ecográficos de depósito en la articulación afectada.
2. Analizar la longitud de los cristales de UMS en pacientes con y sin gota tofácea subcutánea.
3. Correlacionar la longitud de los cristales de UMS con los niveles de urato sérico previo.
4. Comparar la longitud de los cristales de UMS con el uso de tratamiento hipouricemiante.

3 MÉTODOS

Para la redacción y presentación del trabajo se han tenido en cuenta todos los aspectos relevantes según STROBE checklist (véase Anexo 3).

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN

Este trabajo consiste en un estudio de investigación observacional, analítico y de corte transversal.

La población a estudio son pacientes con gota, tanto en ataque como en período intercrítico, atendidos por la sección de Reumatología del Hospital General Universitario Dr. Balmis (en planta, Urgencias o consultas externas). Inicialmente se diseñó para el estudio de pacientes que presentaban exclusivamente ataque de gota. Sin embargo, debido al escaso y lento reclutamiento, la muestra se amplió a todos los pacientes que presentaran UMS al microscopio y que cumplieran los criterios de selección.

La “gota” queda definida como la artritis microcristalina que cursa con síntomas o signos clínicos actuales o previos al depósito de cristales UMS. Más concretamente, el

ataque agudo de gota es un episodio clínicamente evidente de inflamación aguda inducida por cristales de UMS.^[8]

3.2 TIPO DE MUESTREO

No probabilístico, consecutivo y prospectivo (o de conveniencia).

3.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

3.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a. Demostración de cristales de UMS al MOLP por un reumatólogo entrenado.
- b. Muestra suficiente de líquido sinovial para su estudio, que se ha establecido por consenso en al menos 0.5cc.
- c. Evaluación ecográfica de la articulación afecta en el momento de la exploración.
- d. Aceptación de la participación y firma del CI.

3.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a. Presencia de cristales de PFC al MOLP.
- b. Haber recibido infiltración intraarticular con glucocorticoides de depósito (triamcinolona o betametasona) en las 4 semanas previas.^[9,10]
- c. Articulación protésica.

3.4 VARIABLES DEL ESTUDIO

3.4.1 VARIABLES DEPENDIENTES

La variable dependiente principal es el tamaño, concretamente, la **longitud** (micras) al ser los cristales de UMS aciculares. La longitud del cristal se midió en la pantalla del microscopio a 400x aumentos, con posterior cálculo del tamaño real en micras según estimación previa usando la cámara de Neubauer.^[11] También se tuvo en cuenta **la presencia de cristales grandes**, es decir, cristales con longitud superior al percentil 66 (P66), percentil 75 (P75) o percentil 90 (P90) según la muestra total de cristales,

expresados como frecuencia absoluta (nº de cristales por muestra) y relativa (porcentaje sobre el total de cristales por muestra).

3.4.2 VARIABLES INDEPENDIENTES

PRINCIPAL: Signos ecográficos de depósito articular de cristales de UMS, obtenidos por Reumatólogos expertos en ecografía articular.

Se valora la presencia de^[12]:

- Signo del doble contorno (DC): depósitos de UMS en la superficie del cartílago articular.
- Tofos: depósitos de cristales más grandes rodeados de células inflamatorias que pueden estar dentro de un tejido fibroso vascularizado.
- Agregados: pequeños depósitos de cristales. Focos hiperecogénicos y heterogéneos que mantienen su alto grado de reflectividad y que pueden generar una sombra acústica posterior, aunque si estos son dispersos o pequeños puede no haberla.^[4] Estos solo pueden ser puntuados o clasificados si el paciente presenta algunos de los dos signos previos ya que es un dato inespecífico en ausencia de otras manifestaciones ecográficas.

Estos tres datos ecográficos se puntuaron como:

- 0: ausente.
 - 1: posible.
 - 2: definido pero mínimo.
 - 3: definido y grave.
- Señal power-Doppler (PD): presencia y extensión de la señal de flujo vascular empleando el modo power-Doppler a nivel intraarticular, como reflejo de la intensidad y extensión del proceso inflamatorio. Esta señal se clasificó según OMERACT como:
- Grado 0 (ausente)
 - Grado 1 (único foco)
 - Grado 2 (multifocal u ocupando <50% de la superficie articular)

- Grado 3 (ocupando $\geq 50\%$ de la superficie articular)

SECUNDARIAS:

Edad: en años.

Sexo: masculino o femenino.

Características de la gota:

- Presencia de tofos subcutáneos a la inspección y/o palpación.
- Niveles de ácido úrico sérico, mediana en los 2 últimos años.
- Coexistencia de ERC y toma de diuréticos (de asa o tiazídicos).
- Presencia o ausencia de tratamiento hipouricemiante en el momento del ataque.
- Antecedente de ataques de gota oligo o poliarticulares.

3.5 PROCEDIMIENTOS

3.5.1 RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS

La realización de este trabajo comenzó con el reclutamiento de pacientes que acuden al servicio de Reumatología del Hospital General Universitario Dr. Balmis con gota confirmada mediante la visualización de cristales de UMS al MOLP por reumatólogos expertos, tras artrocentesis, según la práctica clínica habitual. Los pacientes que participaron en el estudio voluntariamente firmaron el CI y sus variables de interés se registraron en la base de datos, de acceso exclusivo a los investigadores. El análisis de la longitud de los cristales se realizó de forma separada, desconociendo la procedencia del líquido sinovial y los datos clínicos o ecográficos previamente obtenidos. La observadora de los cristales realizó una formación específica en microscopía óptica y en visualización de cristales de UMS, identificándolos y diferenciándolos de los cristales de PFC. A su vez, demostró su fiabilidad en comparación con un observador experto, siendo el kappa de +1,0 en identificación de cristales y de +1,0 en diferenciación en UMS y PFC, realizado en 24 observaciones de tres muestras (una sin cristales, una con UMS y otra con PFC).

La longitud se midió tras la extracción de la muestra biológica contenida en un tubo con heparina de litio, numerado de forma consecutiva, y refrigerado a 4°C hasta el análisis del mismo. Este análisis se llevó a cabo en un máximo de 7 días tras la extracción, período óptimo para evitar la degradación de la muestra.^[13] En el momento del análisis, se agitaba el tubo para evitar un falso negativo o para no analizar una muestra no representativa al depositarse los cristales en la base del tubo. A continuación, se tomaba una jeringuilla de 1cc. para obtener una muestra del líquido sinovial, se depositaba una mínima gota en un portaobjetos que se cubría con un cubreobjetos alargado para que la muestra quedara bien extendida. Posteriormente, se dejaba reposar la preparación al menos 15 minutos para que se asentaran tanto células como cristales. Una vez pasado ese tiempo, se visualizaba al microscopio óptico empleando luz ordinaria y se procedía al análisis sistemático de la muestra, analizando en cada una al menos 5 cristales de 4 campos separados, bajo un aumento de 400x (*Imagen 1*). Los cristales, una vez visualizados a través de los oculares, se medían en el monitor acoplado al microscopio empleando una regla convencional (*Imagen 2*). Estas medidas se anotaban en una hoja de cálculo y se aplicaba la escala tomada con la cámara de Neubauer. De esta forma quedaba medido de forma longitudinal el cristal de UMS. Una vez tomadas todas las medidas de los cristales de las 20 muestras, se agruparon en percentiles para su posterior análisis.

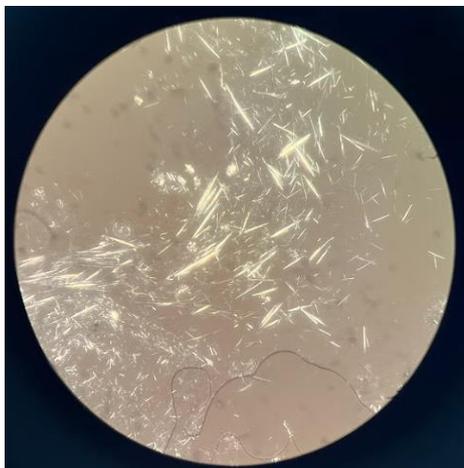


Imagen 1. Cristales de UMS al MOLP a 400x.



Imagen 2. Medición de cristal UMS en el monitor.

3.5.2 EVALUACIÓN ECOGRÁFICA

La evaluación ecográfica (*Imagen 3*) se realizó por uno de los dos reumatólogos con experiencia en ecografía musculoesquelética y de microcristales. Con anterioridad, ambos reumatólogos ya habían mostrado un adecuado acuerdo intraobservador (κ 0,65-0,75, $p < 0,001$) e interobservador (κ 0,66, $p = 0,001$) en la evaluación de depósitos de cristales e inflamación por PD.^[14]

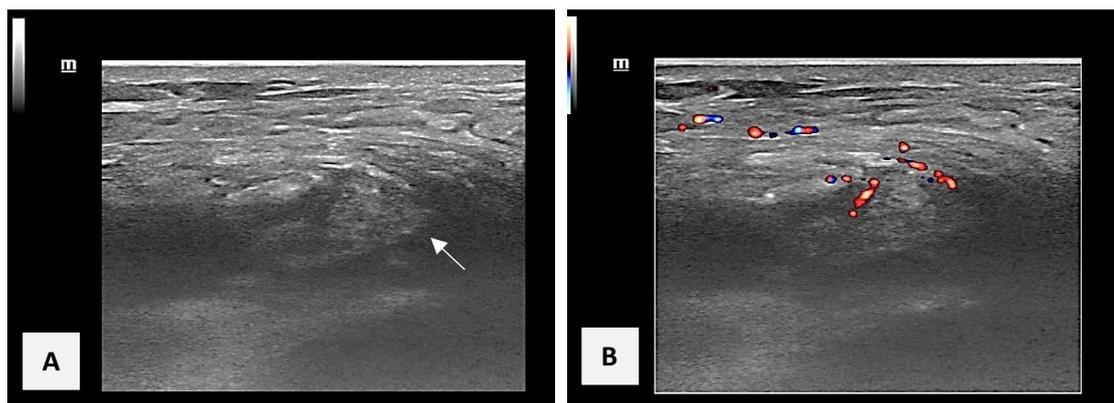


Imagen 3. Imágenes de ecografía de rodilla, centrada en receso parapatelar lateral en proyección longitudinal, que muestra un tofo intraarticular (flecha) grado 3 de OMERACT, obtenidas de uno de los pacientes del estudio. **A.** Sin señal Power-Doppler. **B.** Con señal Power-Doppler grado 2.

3.6 PLAN DE ANÁLISIS

3.6.1 TAMAÑO MUESTRAL

Dado que no existen trabajos previos en este campo, inicialmente no se pudo estimar un tamaño muestral mínimo para el proyecto. Por ello, se realizó un estudio piloto exploratorio con 20 articulaciones, estimando medir un total de 400 cristales.

3.6.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

a. Descriptivo:

La variable de resultado (longitud del cristal) y algunas variables explicativas se presentan con la mediana como medida de tendencia central y el rango intercuartílico como medida de dispersión pues la distribución de datos no sigue la normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov). Además, se ha tomado el valor absoluto y relativo de la longitud de los cristales por encima de tres umbrales (percentiles P66, P75 y P90).

Las variables cualitativas se miden con frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

Para la variable de resultado principal se estima su intervalo de confianza del 95% (IC95%).

b. Analítico:

El estudio de asociación entre la longitud del cristal y los signos ecográficos articulares se ha realizado mediante U de Mann-Whitney. Se han explorado dos definiciones para “depósito ecográfico”, grados 2-3 de signo de DC, tofo y/o agregado (**modelo Eco-1**), o grados 2-3 de signo de DC y/o tofo (**modelo Eco-2**), dado el bajo valor diagnóstico para los agregados según considera OMERACT^[12]. El resto de comparativas se han realizado mediante U de Mann-Whitney o test de correlación de Spearman según las características de las variables.

Los análisis estadísticos se realizaron con los programas SPSS v25 (IBM, Armonk, NY) y Prism 9.4.1 (GraphPad Software, San Diego, CA). El nivel de significación se estableció en $p < 0,050$.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

Previamente a la realización del estudio, se elaboró una memoria para la aprobación del proyecto por parte del Comité Ético de la Investigación con Medicamentos (CEIM) del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) del departamento de salud del Hospital General Universitario Dr. Balmis (HGUADB), (véase *Anexo 1*). Tras la aprobación del mismo, se solicitó, a través del acceso de la UMH, la aceptación por parte de la Oficina de Investigación Responsable (OIR), dándole el visto bueno al proyecto y pudiendo comenzar con el mismo (véase *Anexo 2*).

4 RESULTADOS

Todos los pacientes a los que se les propuso participar en este estudio aceptaron. Se obtuvieron muestras de líquido sinovial de 20 articulaciones afectadas procedentes de 17 pacientes (tres casos con ataques oligoarticulares).

Las características demográficas, clínicas, analíticas y ecográficas de los participantes se muestran en la *Tabla 1*. Predominantemente, los pacientes son varones de edad medio-avanzada con ataque, afectándose la rodilla (60%) y encontrándose solo un tercio en tratamiento hipouricemiante. En cuanto a la ecografía, dos tercios de los pacientes no presentan ninguno de los signos de depósito, pero si se agrupan, dos tercios tienen al menos uno.

Analizando al MOLP las muestras se midieron un total de 742 cristales, siendo la media de longitud 30,23 μm (DE \pm 20,99) y la mediana de 21,19 μm (P25-75 16,95 – 28,60) (*Figura 1*), correspondiendo el P66 a una longitud de 31,78 μm , el P75 a 38,14 μm y el P90 a 54,03 μm . Así, la mediana (P25-75) de número de cristales analizados por muestra fue de 39 (12-55), y el tiempo medio de demora (P25-75) desde la artrocentesis hasta el análisis de las muestras de 1 día (0-1).

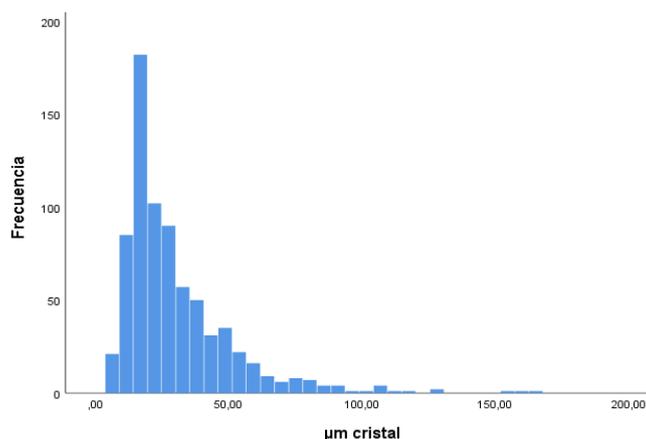


Figura 1. Histograma que refleja la frecuencia para cada longitud de cristal medido.

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos (n=20)

Edad (años, mediana ± RIC)	62,5 ± 18,00
Sexo (M:H)	1:9
Uricemia promedio 2 años antes (mg/dL, mediana ± RIC)	7,5 ± 1,1
<u>Articulación codificada:</u>	
1MTF [n(%)]	2 (10%)
Carpó [n(%)]	1 (5%)
Tobillo [n(%)]	4 (20%)
Tarso [n(%)]	1 (5%)
Rodilla [n(%)]	12 (60%)
Gota tofácea subcutánea [n(%)]	6 (30%)
Antecedente de ataque oligo-poliarticular [n(%)]	8 (40%)
Presencia de ERC [n(%)]	7 (35%)
Tratamiento actual con diuréticos [n(%)]	6 (30%)
Tratamiento hipouricemiante actual [n(%)]	7 (35%)
<u>Características ecográficas.</u>	
<u>Depósito [n(%)]</u>	
- DC	0 12 (60%)
	1 4 (20%)
	2 3 (15%)
	3 1 (5%)
- Tofos	0 13 (65%)
	1 0 (0%)
	2 3 (15%)
	3 4 (20%)
- Agregados	0 12 (60%)
	1 2 (10%)
	2 4 (20%)
	3 2 (10%)
- Total	DC, tofos y/o agregado G2-3 13 (65%)
	DC y/o tofos G2-3 9 (45%)
<u>Señal PD [n(%)]</u>	
	0 14 (70%)
	1 5 (25%)
	2 0 (0%)
	3 1 (5%)

RIC: rango intercuartílico. UMS: urato monosódico. MOLP: microscopio óptico de luz polarizada. DC: doble contorno. PD: Power Doppler.

Análisis comparativo incluyendo agregados ecográficos (modelo Eco-1)

En el análisis comparativo principal entre longitud de cristal y depósitos ecográficos, tanto los pacientes con depósitos (modelo Eco-1) como los pacientes sin ellos presentan la misma mediana (Tabla 2). Sin embargo, se aprecia como, ante la presencia de depósitos ecográficos, la dispersión de los valores es mayor (Figura 2).

Tabla 2. Análisis comparativo entre nº de cristales grandes y depósitos según modelo Eco-1.

	No depósitos	Depósitos (DC, tofos y/o agreg G2-3)	P valor
Longitud del cristal, en μm	21,19 (15,89-23,31)	21,19 (16,95-30,99)	0,588
Cristales_sup P66	3,00 (0,00-12,00)	10,00 (2,50-24,50)	0,211
Porcentaje (%)_sup P66	20,69 (0,00-40,00)	19,67 (11,93-49,19)	0,536
Cristales_sup P75	1,00 (0,00-8,00)	4,00 (1,00-19,50)	0,393
Porcentaje (%)_sup P75	13,79 (0,00-20,00)	9,10 (1,79-37,72)	0,643
Cristales_sup P90	0 (0,00-0,00)	1,00 (0,00-5,00)	0,081
Porcentaje (%)_sup P90	0 (0,00-0,00)	1,85 (0,00-10,04)	0,081

Los datos se presentan como mediana (P25-P75).

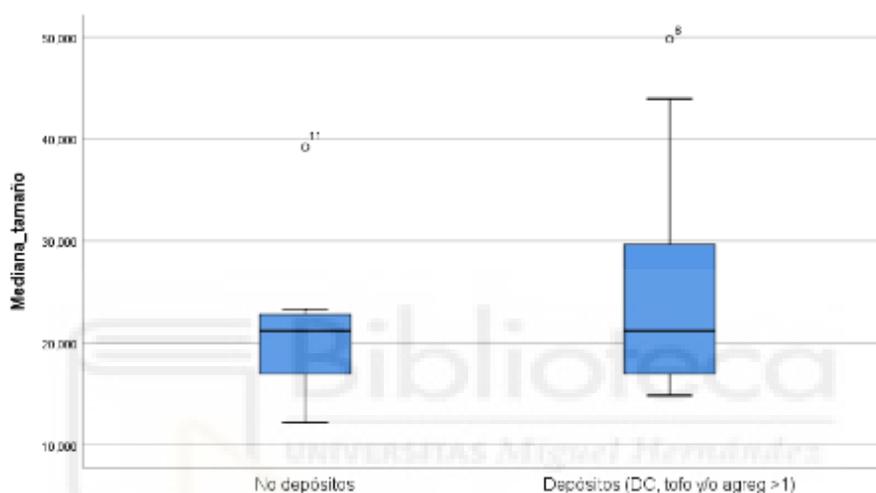


Figura 2. Representación en diagrama de cajas y bigotes de la mediana de longitud de los cristales de USM en función del depósito ecográfico según modelo Eco-1.

Adicionalmente, parece que en aquellos pacientes con depósito es más habitual la presencia de cristales grandes (longitud superior a P66, P75 y P90), aunque no de forma porcentual para P66 y P75, y en ningún caso alcanzando la significación (Tabla 2).

Análisis comparativo sólo considerando signo de DC y tofos como depósitos ecográficos (modelo Eco-2)

Teniendo en cuenta esta segunda definición de depósito ecográfico (modelo Eco-2), se evidencia que hay diferencias en cuanto a la mediana de longitud de ambos grupos, siendo numéricamente mayor en pacientes con depósito (modelo Eco-2) (Tabla

3 y Figura 3). Por otro lado, se demuestra que pacientes con DC y/o tofo grado 2-3 presentan más cristales de gran longitud (superiores a P66, P75 o P90) respecto a los que no tienen depósitos, alcanzándose la significación en esta ocasión, tanto para el valor absoluto de cristales superiores al P66 y P75 como para el valor relativo de cristales superiores al P90 (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis comparativo entre nº de cristales grandes y depósitos según modelo Eco-2.

	No depósitos	Depósitos (DC y/o tofo G2-3)	P valor
Longitud del cristal, en μm	18,54 (15,89-23,31)	22,78 (18,54-38,14)	0,112
Cristales_supP66	3,00 (0,00-10,00)	17,00 (4,00-28,50)	<u>0,038</u>
Porcentaje (%)_supP66	18,18 (0,00-24,30)	31,48 (14,39-62,35)	0,201
Cristales_supP75	2,00 (0,00-6,00)	11,00 (1,00-21,50)	<u>0,046</u>
Porcentaje (%)_supP75	9,00 (0,00-15,46)	20,37 (3,27-54,35)	0,095
Cristales_supP90	0 (0,00-1,00)	1,00 (0,50-11,00)	0,261
Porcentaje (%)_supP90	0 (0,00-2,18)	3,27 (1,08-28,51)	<u>0,046</u>

Los datos se presentan como mediana (P25-P75). En negrita y subrayado se resaltan las diferencias estadísticamente significativas.

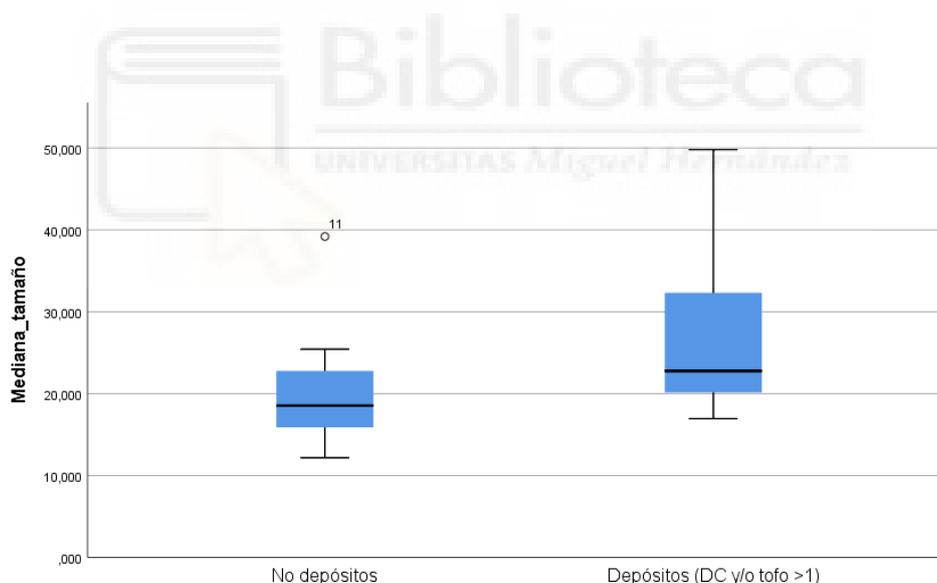


Figura 3. Representación en diagrama de cajas y bigotes de la mediana de longitud de los cristales de USM en función del depósito ecográfico según modelo Eco-2.

Por último, la relación entre Señal PD positiva (grado 1-3) longitud y cantidad de cristales largos no es significativa (Tabla 4).

Tabla 4. Análisis comparativo entre nº de cristales grandes y Señal PD

	Señal Power Doppler		P valor
	No	Sí (grado 1-3)	
Longitud del cristal, en µm	22,51 (17,74-32,04)	18,54 (15,62-23,97)	0,207
Cristales_supP66	9,00 (2,75-27,00)	3,50 (0,75-14,50)	0,312
Porcentaje (%)_supP66	24,10 (9,79-51,29)	13,90 (2,68-2,73)	0,239
Cristales_supP75	5,00 (0,75-20,75)	2,00 (0,00-7,75)	0,312
Porcentaje (%)_supP75	14,46 (2,03-37,53)	4,49 (0,00-15,71)	0,207
Cristales_supP90	0 (0,00-5,00)	1,00 (0,00-2,25)	0,841
Porcentaje (%)_supP90	0 (0,00-9,28)	1,71 (0,00-5,44)	0,904

Los datos se presentan como mediana (P25-P75).

Comparativo para las variables secundarias

Si se compara la longitud de los cristales y la presencia de cristales de mayor longitud con las variables explicativas secundarias, se observa que no hay diferencias significativas para ninguna de ellas. Edad y uricemia promedio en los últimos 2 años tampoco se correlacionaron con la longitud de los cristales ni con la presencia de cristales largos (Tabla 5 y 6).

Tabla 5. Análisis comparativo entre las variables cuantitativas secundarias y nº de cristales grandes.

		Mediana_ longitud	Cristales_ supP66	Porcentaje (%)_supP66	Cristales_ supP75	Porcentaje (%)_supP75	Cristales_ supP90	Porcentaje (%)_supP90
Edad	Coefficiente de correlación (p-valor)	+0,29 (0,22)	+0,32 (0,18)	+0,21 (0,39)	+0,28 (0,22)	+0,26 (0,27)	+0,33 (0,16)	+0,34 (0,14)
	N	20	20	20	20	20	20	20
Uricemia promedio 2 años (mg/dL)	Coefficiente de correlación (p-valor)	+0,27 (0,26)	+0,38 (0,11)	+0,35 (0,15)	+0,39 (0,10)	+0,34 (0,15)	+0,34 (0,15)	+0,34 (0,16)
	N	19	19	19	19	19	19	19

Los datos se presentan como grado de correlación (p-valor).

Tabla 6. Análisis comparativo entre variables cualitativas secundarias y nº de cristales grandes.

		Mediana _longitud	Cristales_ supP66	Porcentaje (%)_supP66	Cristales_ supP75	Porcentaje (%)_supP75	Cristales_ supP90	Porcentaje (%)_supP90
Sexo	M	16,95 (15,89-NC)	1,50 (0,00-NC)	4,05 (0,00-NC)	0,50 (0,00-NC)	1,35 (0,00-NC)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,009)
	H	21,19 (16,95-27,54)	9,00 (2,00-23,25)	22,25 (12,72-48,79)	4,00 (0,75-19,25)	14,04 (2,68-34,99)	1,00 (0,00-4,50)	1,71 (0,00-8,25)
<i>P valor</i>		0,211	0,168	0,095	0,168	0,168	0,263	0,263
Ataque en rodilla	No	17,48 (16,16-21,72)	3,00 (1,25-10,25)	11,93 (4,71-19,10)	1,50 (0,00-6,50)	3,14 (0,00-11,70)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-2,47)
	Sí	23,05 (19,20-31,65)	11,00 (2,75-25,75)	27,94	5,00 (1,50-19,75)	17,32 (7,19-40,45)	1,00 (0,00-5,00)	1,75(0,00-11,84)
<i>P valor</i>		0,135	0,270	0,115	0,181	0,082	0,384	0,384
Gota tofácea subcutánea	No	20,66 (16,69-27,14)	5,00 (1,75-14,50)	19,44 (6,97-42,50)	2,50 (0,75-10,75)	11,44 (2,03-25,80)	0,00 (0,00-3,00)	0,00 (0,00-6,82)
	Sí	21,99 (15,76-34,69)	14,50 (2,25-38,75)	25,58 (7,76-55,87)	7,50 (0,00-30,00)	13,46 (0,00-42,27)	1,00 (0,00-12,00)	1,75 (0,00-15,68)
<i>P valor</i>		0,841	0,274	0,718	0,602	0,841	0,494	0,602
ERC	0	21,19 (16,16-28,07)	5,00 (1,50-24,50)	12,38 (8,54-49,19)	3,00 (0,50-19,50)	14,29 (1,79-37,72)	1,00 (0,00-5,00)	1,79 (0,00-10,04)
	1	18,54 (16,95-25,42)	8,00 (3,00-12,00)	18,18 (8,11-24,39)	4,00 (0,00-8,00)	9,09 (0,00-14,63)	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-4,55)
<i>P valor</i>		0,877	1,000	0,588	0,877	0,588	0,393	0,351
Diuréticos	0	21,19 (16,42-27,54)	11,00 (2,25-23,25)	20,18 (7,76-48,79)	5,00 (0,00-19,25)	11,44 (0,00-34,99)	1,00 (0,00-4,50)	1,75 (0,00-8,25)
	1	19,60 (16,42-27,28)	2,50 (1,75-10,50)	19,05 (6,97-45,00)	1,50 (0,75-8,25)	8,93 (2,03-28,33)	0,00 (0,00-2,75)	0,00 (0,00-5,78)
<i>P valor</i>		0,659	0,274	0,968	0,444	0,841	0,397	0,397
Tto hipouricemiante	0	19,07 (15,89-23,18)	3,00 (0,50-22,00)	14,29 (1,79-44,19)	2,00 (0,00-15,50)	5,41 (0,00-26,31)	1,00 (0,00-2,50)	1,64 (0,00-4,58)
	1	22,25 (18,54-32,31)	10,00 (5,00-22,00)	23,81 (18,18-50,00)	6,00 (3,00-19,00)	14,29 (9,09-43,18)	0,00 (0,00-6,00)	0,00 (0,00-13,64)
<i>P valor</i>		0,275	0,211	0,275	0,275	0,351	1,000	1,000
Antecedente oligo-poli	0	18,54 (15,89-22,25)	5,00 (2,00-12,00)	13,51 (3,57-20,69)	2,00 (0,00-6,00)	5,41 (0,00-13,79)	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-2,70)
	1	23,05 (18,01-36,81)	11,00 (1,25-29,25)	35,74 (16,67-57,10)	7,00 (0,25-23,00)	20,19 (3,57-48,10)	0,50 (0,00-7,00)	0,93 (0,00-14,95)
<i>P valor</i>		0,177	0,442	0,051	0,351	0,109	0,545	0,545

Los datos se presentan como mediana (P25-P75). NC: no calculable.

5 DISCUSIÓN

Este estudio piloto sugiere que pacientes con gota y depósitos ecográficos articulares, empleando la definición estricta propuesta por OMERACT^[12] (modelo Eco-2) para diagnóstico ecográfico de gota, muestran una longitud de cristales de UMS numéricamente mayor y una mayor presencia de cristales largos. Estos datos preliminares se alinean con la hipótesis inicial planteada (Hipótesis 1) y sugieren que probablemente esos cristales de UMS se han formado sobre otros previamente depositados, y no sobre moldes proteicos como el colágeno, produciéndose una nucleación heterogénea secundaria.^[15] Estos hallazgos, de confirmarse en estudios posteriores, permiten avanzar en el conocimiento del proceso de cristalización del UMS en la hiperuricemia-gota.

Así, dados los conocimientos sobre cristalización, debemos pensar que en estos pacientes será más sencillo el crecimiento del cristal, requiriendo menos energía, al formarse sobre otro cristal base. La evidencia disponible, aunque escasa, refuerza nuestros resultados. El trabajo acumulado de Pascual *et al.*^[15] ya sugirió que en los tofos se encuentran algunos cristales de UMS que se forman sobre otros cristales, actuando estos como molde y permitiendo un crecimiento más rápido, mientras que otros se forman sobre fibras de tejido. Además, añade el hecho de que tienen un crecimiento particular (epitaxial, como ocurre de forma fisiológica en la biomineralización). Adicionalmente, el hecho de que las erosiones óseas (y no los osteofitos o la reducción del espacio articular) en gota se deban predominantemente al tofo intraarticular y a su crecimiento expansivo, refuerzan nuestra hipótesis.^[16-18]

Dado el carácter exploratorio del trabajo, hemos evaluado dos definiciones para establecer el depósito ecográfico de cristales en la articulación afectada por el ataque. El que denominamos modelo Eco-1 incluye agregados, ya que se trata de uno de los hallazgos más frecuentes, junto con el DC, y tiene relación con la densidad de número

de cristales al MOLP. Sin embargo, es un signo inespecífico en ausencia de otras manifestaciones ecográficas sugerentes de gota, pudiendo encontrarse en pacientes con PFC y posiblemente en población sana sin microcristales. Por ello, hemos empleado otra definición más específica sin incluirlos, modelo Eco-2.^[19] Precisamente, la eliminación del agregado como definitorio de depósito ha permitido ver diferencias en longitudes de cristales, apoyando esa menor especificidad que defiende el grupo OMERACT^[12], y una menor relación con la carga corporal de cristales de UMS e, hipotéticamente, con su cristalización secundaria.

No obstante, no hemos podido demostrar la relación de variables clínicas o analíticas como gota tofácea subcutánea, niveles mantenidos de uricemia promedio 2 años o antecedente de episodios oligo-poliarticulares con la longitud ni con la presencia de cristales largos (Hipótesis 2-3). Estas tres variables se usan en práctica clínica como marcadores indirectos de una mayor carga de cristales. Sin embargo, estudios de imagen por ecografía o TAC de doble energía indican que el depósito es extenso ya en fases precoces de la enfermedad, incluso en la etapa de hiperuricemia asintomática.^[20-23] Además, es posible que la predicción de variables generales con respecto al depósito específico en la articulación afectada sea baja.

Por otro lado, incluimos el tratamiento hipouricemiante en el momento del ataque ya que su uso potencialmente podría reducir la longitud del cristal al favorecer su disolución^[24], aunque también favorecer la salida de los cristales largos presentes en los tofos^[25]. No hemos visto diferencias según su presencia (Hipótesis 4), quizá porque la mayor parte de los pacientes mostraban una persistente elevación de uricemia.

Entre las fortalezas de nuestro estudio predomina la gran fiabilidad interobservador a la hora de analizar las muestras ($Kappa = 1$) tras un entrenamiento previo de la observadora en visualización de cristales al MOLP. A su vez, la conservación de la muestra a 4°C, la escasa demora (1 día)^[13] entre la artrocentesis y la toma de medidas

al MOLP y el análisis de las muestras sin conocer previamente las variables ecográficas, confieren una gran solidez a los resultados. Por otro lado, se han empleado definiciones validadas de depósito ecográfico para establecer su presencia en la articulación afectada.^[12]

En relación con las limitaciones, se encuentra el limitado tamaño muestral, aunque se han medido más de 700 cristales. Al tratarse de un estudio piloto estimamos un tamaño muestral de 20 articulaciones; sin embargo, al observar los resultados obtenidos y comparar la longitud y depósitos ecográficos (modelo Eco-1) se apreciaba que, al aumentar el percentil de la longitud del cristal, el *P valor* se aproximaba a la significación. Por tanto, es posible que con una muestra mayor se pueda alcanzar la significación. Además, inicialmente el estudio fue diseñado exclusivamente para pacientes en ataque, pero debido al pobre reclutamiento fue ampliado a todos independientemente de la fase de enfermedad, siempre y cuando presentaran UMS al MOLP y cumplieran los criterios de selección.

Debemos tener en cuenta que podríamos contar con sesgos, como el de selección o el de memoria, p. ej al preguntarle a los pacientes por ataques oligo-poliarticulares previos. Igualmente, los ecografistas previamente conocían las características clínico-demográficas y de laboratorio, aunque no la longitud de los cristales, ya que esto fue analizado posteriormente. Además, estos resultados obtenidos en pacientes de atención especializada podrían cambiar con respecto a pacientes de atención primaria, no siendo extrapolables.

En resumen, la presencia de depósitos ecográficos no muestra diferencias significativas respecto a la longitud del cristal y cantidad de cristales largos. Sin embargo, limitando el estudio a solo signo de DC y/o tofos, sí que hay numéricamente una longitud mayor y más cristales largos en aquellos pacientes con depósitos, sugiriendo un proceso de nucleación heterogénea secundaria empleando un cristal

como molde del nuevo cristal. Estos resultados obtenidos, al tratarse de un estudio exploratorio, deben ser ratificados posteriormente.

6 LECCIONES APRENDIDAS AL REALIZAR ESTE TFG

Este TFG me ha permitido iniciarme en la realización de un trabajo de investigación y familiarizarme con los procesos experimentales llevados a cabo para ello. Además, me ha ayudado a profundizar en el conocimiento de aspectos importantes de la Reumatología, en concreto de la gota y el uso del MOLP en su diagnóstico, y de la Estadística, comprendiendo su relevancia, aplicabilidad y utilidad. Finalmente, he adquirido ciertas competencias tanto en el acceso y manejo de las fuentes bibliográficas en Medicina como en la elaboración, redacción y presentación de los resultados de un trabajo de investigación en forma de publicación científica.

7 REFERENCIAS

1. Fundación Española de Reumatología [Internet]. Madrid. Gota: qué es, síntomas, diagnóstico y tratamiento; [aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://inforeuma.com/enfermedades-reumaticas/gota/>
2. Martillo MA, Nazzal L, Crittenden DB. The crystallization of monosodium urate. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2014 ;16(2):1-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24357445/>. doi: 10.1007/s11926-013-0400-9.
3. Garrote Corral S, Zegarra Mondragón S, Guillen Astete C, Bachiller Corral FJ. Artritis microcristalinas. *Medicine* [Internet]. 2017;12(27):1574-85. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304541217300318>. doi: 10.1016/J.MED.2017.02.003.
4. Teh J, McQueen F, Eshed I, Plagou A, Klauser A. Advanced Imaging in the Diagnosis of Gout and Other Crystal Arthropathies. *Semin Musculoskelet Radiol*

- [Internet]. 2018;22(2):225-36. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29672810/>. doi: 10.1055/s-0038-1639484.
5. Sivera F, Andrés M, Quilis N. Diagnóstico y tratamiento de la gota. Med Clin (Barc) [Internet]. 2017;148(6):271-6. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775316305280?via%3Dihub>. doi: [10.1016/j.medcli.2016.10.019](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.10.019).
6. Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. Semin Arthritis Rheum [Internet]. 2020;50(3):S11-6. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049017220301220>. doi: [10.1016/j.semarthrit.2020.04.008](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.04.008).
7. Schett G, Schauer C, Hoffmann M, Herrmann M. Why does the gout attack stop? A roadmap for the immune pathogenesis of gout. RMD Open [Internet]. 2015;1(Suppl 1):e000046. Disponible en:
https://rmdopen.bmj.com/content/1/Suppl_1/e000046. doi: [10.1136/rmdopen-2015-000046](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000046).
8. Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, Abhishek A, So AK, Vargas-Santos AB, et al. Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions of disease states of gout. Ann Rheum Dis [Internet]. 2019;78(11):1592-600. Disponible en:
<https://ard.bmj.com/content/78/11/1592>. doi: [10.1136/annrheumdis-2019-215933](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215933).
9. Agencia española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS). [Internet]. Madrid. FICHA TECNICA CELESTONE CRONODOSE SUSPENSION INYECTABLE; [aprox. 17 p]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/40628/FT_40628.html
10. Agencia española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS). [Internet]. Madrid. FICHA TECNICA TRIGON DEPOT 40 mg/ml SUSPENSIÓN

INYECTABLE; [aprox. 18 p]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/44901/FT_44901.html

11. Bastidas O. Technical Note - Neubauer Chamber Cell Counting. Disponible en:
<https://mural.uv.es/basgaros/Cell-counting-Neubauer-chamber.pdf>
12. Christiansen SN, Filippou G, Scirè CA, Balint P V., Bruyn GA, Dalbeth N, et al. Consensus-based semi-quantitative ultrasound scoring system for gout lesions: Results of an OMERACT Delphi process and web-reliability exercise. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2021;51(3):644-9. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33468347/>. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.011.
13. Pastor S, Bernal JA, Caño R, Gómez-Sabater S, Borrás F, Andrés M. Persistence of Crystals in Stored Synovial Fluid Samples. *J Rheumatol* [Internet]. 2020;47(9):1416-23. Disponible en: <https://www.jrheum.org/content/47/9/1416>. doi: 10.3899/jrheum.190468.
14. Calabuig I, Martínez-Sanchis A, Andrés M. Sonographic Tophi and Inflammation Are Associated With Carotid Atheroma Plaques in Gout. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2021;8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34977097/>. doi: 10.3389/fmed.2021.795984.
15. Pascual E, Addadi L, Andrés M, Sivera F. Mechanisms of crystal formation in gout—a structural approach. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2015;11(12):725-30. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrrheum.2015.125>. doi: 10.1038/nrrheum.2015.125.
16. Pecherstorfer C, Simon D, Unbehend S, Ellmann H, Englbrecht M, Hartmann F, et al. A Detailed Analysis of the Association between Urate Deposition and Erosions and Osteophytes in Gout. *ACR Open Rheumatol* [Internet]. 2020;2(10):565-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7571395/>. doi: 10.1002/acr2.11172

17. Wu M, Liu FJ, Chen J, Chen L, Wei C, Hu ZM, et al. Prevalence and Factors Associated With Bone Erosion in Patients With Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2019;71(12):1653-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30474923/>. doi: 10.1002/acr.23816.
18. Dalbeth N, Clark B, Gregory K, Gamble G, Sheehan T, Doyle A, et al. Mechanisms of bone erosion in gout: a quantitative analysis using plain radiography and computed tomography. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009;68(8):1290-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18708415/>. doi: 10.1136/ard.2008.094201.
19. Liu E, Dalbeth N, Pool B, Ramirez Cazares A, Ranganath VK, FitzGerald JD. Ultrasound Findings of Monosodium Urate Aggregates in Patients with Gout. *Gout Urate Cryst Depos Dis* [Internet]. 2023;1(2):83-88. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2813-4583/1/2/8/htm>. doi: 10.3390/gucdd1020008.
20. Yokose C, Dalbeth N, Wei J, Nicolaou S, Simeone FJ, Baumgartner S, et al. Radiologic evidence of symmetric and polyarticular monosodium urate crystal deposition in gout – A cluster pattern analysis of dual-energy CT. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2020;50(1):54-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31371194/>. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.07.002.
21. Ottaviani S, Allard A, Bardin T, Richette P. An exploratory ultrasound study of early gout. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2011;29(5):816-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22011529/>. PMID: 22011529.
22. Ogdie A, Taylor WJ, Neogi T, Fransen J, Jansen TL, Schumacher HR, et al. Performance of Ultrasound in the Diagnosis of Gout in a Multicenter Study: Comparison With Monosodium Urate Monohydrate Crystal Analysis as the Gold Standard. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2017;69(2):429-38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27748084/>. doi: 10.1002/art.39959.

23. Puig JG, De Miguel E, Castillo MC, Rocha AL, Martínez MA, Torres RJ. Asymptomatic hyperuricemia: impact of ultrasonography. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* [Internet]. 2008 ;27(6):592-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18600510/>. doi: 10.1080/15257770802136040.
24. Pascual E, Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2007;66(8):1056-8. Disponible en: <http://ard.bmj.com/>. doi: 10.1136/ard.2006.060368.
25. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum* [Internet] 2002;47(4):356-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12209479/>. doi: 10.1002/art.10511.



ANEXO 1: CEIM DE HGUDB - ISABIAL



COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

C/. Pintor Baeza, 12 - 03010 Alicante

<http://www.dep19.san.gva.es>

Teléfono: 965-913-921

Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

Ref. CEIm: PI2022-119 - Ref. ISABIAL: 2022-0404

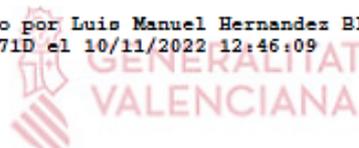
INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante - Hospital General, en su sesión del día 26 de octubre de 2022 (Acta 2022-09), y una vez estudiada la documentación presentada por el **Dr. Mariano Andrés Collado** del Servicio de Reumatología del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado "**Las características ecográficas y clínicas de la gota y su asociación con el tamaño de los cristales de urato monosódico**", se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

UNIVERSITAT Miguel Hernández

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante con fecha 10 de noviembre de 2022.

Firmado por Luis Manuel Hernandez Blasco -
21424371D el 10/11/2022 12:46:09



Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco
Secretario Técnico CEIm Departamento de
Salud de Alicante - Hospital General



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 11 de noviembre del 2022

Nombre del tutor/a	ANDRÉS COLLADO, MARIANO-NICOLÁS
Nombre del alumno/a	Sansano Muñoz, Elena
Tipo de actividad	Adherido a proyecto
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	LAS CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA GOTA Y SU ASOCIACIÓN CON EL TAMAÑO DE LOS CRISTALES DE URATO MONOSÓDICO
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	221111084148
Código de Investigación Responsable	TFG.GME.ACM.SME.221111
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **LAS CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA GOTA Y SU ASOCIACIÓN**

CON EL TAMAÑO DE LOS CRISTALES DE URATO MONOSÓDICO ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se autoriza la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que

COMITÉ DE ÉTICA E INTEGRIDAD EN LA INVESTIGACIÓN
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

Página 1 de 2

personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>



ANEXO 3: STROBE CHECKLIST

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cross-sectional studies*

	Item No	Recommendation	
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	Nº1: Pág. 1-2
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	Nº2: Pág. 4-7
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	Nº3: Pág. 7-8
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	Nº4: Pág. 8
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	Nº5: Pág. 8
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	Nº6: Pág. 9
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	Nº7: Pág. 9-11
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	Nº8: Pág. 9-11
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	Nº9: Pág. 11
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	Nº10: Pág. 13
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	Nº11: Pág. 9-11
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses	Nº12: Pág. 13
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram	Nº13: -
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	Nº14: Pág. 15-16
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures	Nº15: Pág. 16-21
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	Nº16: Pág. 16-19
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	Nº17: Pág. 18-19
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	Nº18: Pág. 21-22
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	Nº19: Pág. 23
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	Nº20: Pág. 21
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	Nº21: Pág. 23
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	Nº22: Pág. 24-28

*Give information separately for exposed and unexposed groups.