



*UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ*

*Facultad de Medicina*

*Departamento de Medicina Clínica*

# **EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR SISTEMÁTICA DE PACIENTES INCIDENTES CON GOTA**

**TESIS DOCTORAL DE:**

D<sup>o</sup> Mariano Andrés Collado

**DIRECTORES DE TESIS:**

Prof. Dr. Eliseo Pascual Gómez

Dra. Paloma Vela Casasempere

Dra. Loreto Carmona Ortells

**Alicante, 2016**



**“La noche es más oscura justo antes del amanecer... y  
está a punto de amanecer”**

Harvey Dent. *The Dark Knight*.

## AGRADECIMIENTOS

A Mariam, por todo tu apoyo y cariño durante todo este tiempo. Eres todo un ejemplo de esfuerzo y sacrificio (hormiguita). Esta es nuestra segunda tesis en un año, sabemos lo duro que supone pasar por esto, pero descuida, que aún nos queda por vivir juntos la mejor parte.

A mis directores del proyecto, y a la vez mis mentores, Dr. Eliseo Pascual, Dra. Paloma Vela y Dra. Loreto Carmona, quienes durante todos estos años, y no sólo para la realización de esta tesis, me han instruido desde el punto de vista médico pero también humano.

A mis padres, quienes siempre me han dado completa libertad para tomar un camino diferente y convertirme en la oveja negra de la familia. Esta tesis no deja de ser fruto del trabajo duro y continuado de todos esos años. Y a mi hermano Víctor, quien ha tenido que sufrir más de una vez las consecuencias de este duro trabajo.

No puedo olvidarme de mi abuela Vicenta, del resto de mi familia y de los que ya no están con nosotros, aunque siempre los tendremos presentes. En especial, quiero recordar a mi tocayo, el mayor apoyo que he tenido, mi mayor ejemplo y alguien que imagino que no cabrá de gozo allá donde esté al ver esta tesis.

Y a mis amigos y amigas, por estar siempre ahí. Mención especial a Quique, gracias por el *artwork*.

# ÍNDICE

## ABREVIATURAS

## LISTA DE TABLAS

## LISTA DE FIGURAS

### 1. RESUMEN

### 2. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL

2.1 La gota

2.2 Las enfermedades cardiovasculares

2.3 Enfermedad cardiovascular en patologías inflamatorias crónicas

2.4 Enfermedad cardiovascular y cristales de urato

2.5 Estratificación de riesgo y prevención de enfermedad cardiovascular

### 3. JUSTIFICACIÓN

### 4. HIPÓTESIS

### 5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

5.2 Objetivos específicos

### 6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño

6.2 Pacientes

5.2.1 Muestreo y reclutamiento

5.2.2 Criterios de selección

6.3 Variables del estudio

6.3.1 Variables principales

- Factores de riesgo cardiovascular tradicionales
- Antecedente de enfermedad cardiovascular
- Cifras de tensión arterial
- Laboratorio
- Puntuación de las herramientas de riesgo
- Ecografía carotídea

### 6.3.2 Variables secundarias

- Demográficas
- Antropométricas
- Variables relacionadas con la gota

### 6.3.3 Estimación y estratificación del riesgo cardiovascular

### 6.3.4 Ecografía de carótida

## 6.4 Procedimientos

## 6.5 Aspectos éticos

## 6.6 Aspectos estadísticos

### 6.6.1 Tamaño muestral

### 6.6.2 Análisis estadístico

## 6.7 Duración del estudio

## 6.8 Memoria económica

# 7. RESULTADOS

## 7.1. Participación, características generales y prevalencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales

## 7.2 Nuevo diagnóstico de factores de riesgo cardiovascular tradicionales

## 7.3 Estratificación cardiovascular de los pacientes incluidos

## 7.4 Hallazgos ecográficos carotídeos y estratificación cardiovascular final

## 7.5 Capacidad discriminativa de las herramientas de estimación de riesgo para la presencia de placa

## 7.6 Asociación entre características de gota y hallazgos ecográficos carotídeos

# 8. DISCUSIÓN

## 8.1 Relevancia de la enfermedad cardiovascular en gota

## 8.2 Frecuencia de factores de riesgo cardiovascular en gota

## 8.3 Arteriosclerosis subclínica en gota

## 8.4 Valor de las herramientas de estimación de riesgo en gota

## 8.5 Impacto de las características de la gota en la enfermedad cardiovascular

8.6 Aplicación práctica y generalización de los resultados

8.7 Fortalezas

8.8 Limitaciones

8.9 Qué se podría haber hecho diferente en esta tesis

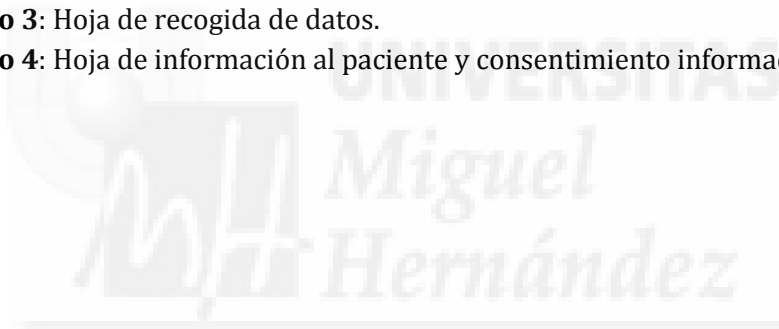
8.10 Proyectos de investigación futuros a raíz de esta tesis doctoral

## 9. CONCLUSIONES

## 10. BIBLIOGRAFIA

### ANEXOS

- a. **Anexo 1:** Aprobación del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante.
- b. **Anexo 2:** Comunicaciones a congresos.
- c. **Anexo 3:** Hoja de recogida de datos.
- d. **Anexo 4:** Hoja de información al paciente y consentimiento informado.



## **ABREVIATURAS**

AINE: antiinflamatorio no esteroideo

AUC: área bajo la curva

COR: características operativas del receptor

CV: cardiovascular

DAMP: patrón molecular asociado a daño

DM: diabetes mellitus

DLP: dislipemia

FG: filtrado glomerular

HDL: lipoproteína de alta densidad

HTA: hipertensión arterial

HU: hiperuricemia

IL: interleuquina

LDL: lipoproteína de baja densidad

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: odds ratio

PAMP: patrón molecular asociado a patógeno

REGICOR: Registre gironí del cor

RM: resonancia magnética

SCORE: Systematic coronary risk evaluation

TAC: tomografía axial computerizada

TLR: toll-like receptor

UMS: urato monosódico

## LISTA DE TABLAS

<b>Nº</b>	<b>Título</b>	<b>Página</b>
Tabla 1.	Estratificación del riesgo cardiovascular.	36
Tabla 2.	Características generales de los pacientes incluidos. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales y de enfermedad cardiovascular.	44
Tabla 3	Comparación entre subgrupos según realización de ecografía carotídea.	48
Tabla 4.	Valor diagnóstico de la herramienta SCORE para la presencia de placa.	49
Tabla 5.	Valor diagnóstico de la herramienta REGICOR para la presencia de placa.	50
Tabla 6.	Características de la gota de los pacientes incluidos. Análisis de asociación con la presencia de placa de ateroma carotídea.	51
Tabla 7.	Comparación de la prevalencia de comorbilidades entre el presente estudio y diversos trabajos publicados en la última década.	58
Tabla 8.	Prevalencia de comorbilidades al diagnóstico de gota.	59



## LISTA DE FIGURAS

Nº	Título	Página
Figura 1.	Mecanismos de producción y eliminación de ácido úrico en primates.	2
Figura 2.	Formación y progresión de la placa de ateroma.	8
Figura 3.	Proceso inflamatorio responsable de la progresión y rotura de la placa de ateroma.	9
Figura 4	Efecto potenciador de factores de riesgo tradicionales y la inflamación.	13
Figura 5.	Relación entre marcadores inflamatorios y niveles lipídicos.	15
Figura 6.	Composición del sistema inflamasoma NLRP3 (NALP3) y su activación por los cristales de urato monosódico.	18
Figura 7.	Mecanismos del incremento de riesgo cardiovascular en gota.	20
Figura 8.	Herramienta de estimación de riesgo cardiovascular SCORE ( <i>Systematic coronary risk evaluation</i> )	35
Figura 9.	Herramienta de estimación de riesgo cardiovascular REGICOR ( <i>Registre Gironí del Cor</i> )	35
Figura 10.	Algoritmo de evaluación de los pacientes del estudio.	39
Figura 11	Flujo de pacientes del estudio.	43
Figura 12.	Prevalencia de nuevos factores de riesgo cardiovascular diagnosticados.	46
Figura 13.	Estratificación del riesgo cardiovascular de los pacientes.	49
Figura 14.	Curvas COR de las herramientas SCORE y REGICOR para la presencia de placa.	50

# 1. RESUMEN

## **Introducción.**

Los pacientes con gota presentan un riesgo cardiovascular (CV) aumentado en relación a la alta prevalencia de factores de riesgo CV (FRCV) y a la inflamación persistente asociada al depósito de cristales. Además del tratamiento reductor de uricemia, una evaluación CV precisa al diagnóstico parece esencial para iniciar estrategias que controlen este riesgo CV aumentado.

## **Hipótesis.**

Los pacientes con gota presentarán al diagnóstico una elevada carga CV, con una significativa prevalencia de FRCV tradicionales no conocidos hasta ese momento, y una elevada frecuencia de arteriosclerosis subclínica.

## **Objetivos.**

1) Describir el perfil CV de los pacientes con gota al diagnóstico, incluyendo una búsqueda activa de FRCV no diagnosticados; 2) estimar la proporción de pacientes con muy alto riesgo CV por ecografía carotídea a pesar de una baja puntuación en herramientas de estimación de riesgo; 3) evaluar la capacidad predictiva de estas herramientas para identificar a pacientes con placa carotídea; y 4) evaluar la asociación entre diversas variables de la gota y la presencia de placa carotídea.

## **Métodos.**

Estudio observacional transversal de pacientes consecutivos con gota probada por cristales vistos por primera vez en reumatología. Todos los pacientes fueron evaluados de forma estructurada desde el punto de vista CV mediante el registro de presencia de FRCV tradicionales y enfermedad CV, cifras de tensión arterial, peso y talla, y datos analíticos. Las herramientas de estimación SCORE y REGICOR se aplicaron a pacientes sin enfermedad CV previa, diabetes con complicaciones o insuficiencia renal avanzada. El riesgo CV se estratificó como bajo, intermedio, alto o muy alto, de acuerdo a las guías europeas actuales. A aquellos pacientes que no presentaron riesgo muy alto se les realizó ecografía carotídea para evaluar el grosor del complejo íntima-media (CIM) y la presencia de placas de ateroma. El riesgo CV final se reclasificó de acuerdo a estos hallazgos. La capacidad predictiva de las herramientas SCORE y REGICOR se evaluó mediante su área bajo la curva (AUC) en curvas COR. La asociación entre las variables de gota y la presencia de placa se evaluó por regresión logística.

## **Resultados.**

Se han incluido un total de 167 pacientes, con una edad media de 63,4 años (DE±13,2), mayoritariamente hombres (88,0%). Los FRCV más prevalentes fueron hipertensión arterial (67,1%) e historia de tabaquismo (60,5%), detectándose FRCV no previamente conocidos en el 37,7% de los pacientes incluidos. El 28,7% presentó enfermedad CV establecida. La mediana de SCORE y REGICOR fue del 3% y 6%, respectivamente. Antes de la ecografía carotídea, el riesgo CV predominante fue muy alto (37,1%), seguido del intermedio (29,9%). Se realizó ecografía carotídea a 105 pacientes, encontrando CIM engrosado en el 51,4% (IC95% 42-61%) y placas de ateroma en el 46,7% (IC95% 37-56%). Tras los resultados de la ecografía, un 59,0% de los pacientes vieron su riesgo CV reclasificado a un nivel superior, principalmente a muy alto riesgo (presentado finalmente por el 66,7% de la muestra). Las herramientas de estimación de riesgo presentaron una moderada capacidad predictiva para la presencia de placa (AUC 0,705 para SCORE y 0,707 para REGICOR). No se encontró asociación significativa entre las características de la gota y la presencia de placa carotídea.

## **Conclusión.**

La mayoría de pacientes con nuevo diagnóstico de gota presentan un riesgo CV muy alto, lo que indica la necesidad de iniciar estrategias óptimas de prevención desde ese instante. Las herramientas de estimación de riesgo parecen infraestimar el riesgo CV en pacientes con gota.

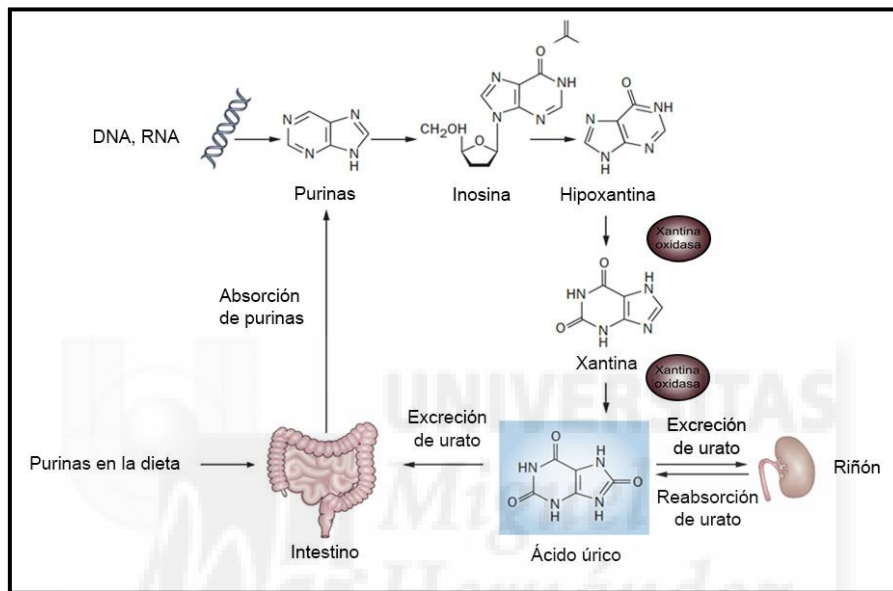
## 2. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL

### 2.1. LA GOTA

La gota es la enfermedad que se produce como consecuencia del depósito de cristales de urato monosódico (UMS) en articulaciones y en otros tejidos (1). Supone un problema de salud muy prevalente, que afecta a entre el 0,7 y el 3,7% de la población, alcanzando el 5,9% en el subgrupo de varones adultos (2). En las últimas décadas se ha encontrado un notable crecimiento de la frecuencia de gota en la población (3). Esta elevada prevalencia hace que se trate de la forma de artritis más frecuente en población adulta en el mundo occidental. Infrecuente en la infancia, aparece en varones a partir de la adolescencia, mientras que en mujeres (grupo al que afecta con menor frecuencia) suele darse tras la menopausia (4).

La presencia de hiperuricemia (HU) es la condición *sine qua non* para que se produzca la gota. La HU es la elevación de los niveles plasmáticos de ácido úrico, producto final del catabolismo de las bases púricas de los ácidos nucleicos. En su proceso de metabolización interviene la enzima xantín-oxidasa, que cataboliza el paso de hipoxantina a xantina, y el de xantina a ácido úrico (Figura 1). 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 ácido úrico en los primates sean significativamente superiores a los del resto de mamíferos (5). Se ha planteado que los niveles superiores

de uricemia en primates y en el hombre han supuesto una ventaja evolutiva, relacionándose con la aparición de la inteligencia, la protección frente a la aparición de enfermedades neurodegenerativas y el ahorro corporal de sal, si bien ninguna de estas hipótesis ha sido fehacientemente demostrada hasta la fecha.



**Figura 1: 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.**

En la literatura se han empleado diversas definiciones de HU; por un lado, algunos autores han considerado la distribución de los valores de uricemia en la población para definir como HU cifras superiores a 6 mg/dL en hombres y 5mg/dL en mujeres (6). Sin embargo, desde un punto de vista fisiopatológico, parece más apropiado considerar como HU a aquellas elevaciones de los niveles de ácido úrico en sangre por encima de su nivel de saturación en plasma, aproximadamente 7 mg/dL (7). Valores superiores a este nivel pueden conducir a la cristalización del ácido úrico en forma de cristales de

UMS, los cuales son los causantes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Sin embargo, no tiene lugar este depósito de cristales de UMS en todo sujeto con HU. De hecho, se estima que la incidencia anual de gota en la población hiperuricémica es de un 5%, cifra que alcanza el 30% en el subgrupo con uricemia persistentemente superior a 9 mg/dL (8). Empleando técnicas de imagen como la ecografía musculo-esquelética o la tomografía computerizada de doble energía se ha demostrado que aproximadamente uno de cada cuatro sujetos con HU presenta depósito silente de cristales (9-12). Por tanto, otros factores además del nivel de sobresaturación parecen condicionar tal proceso de cristalización, como la duración de la HU o el nivel de uricemia alcanzado. El hallazgo de cristales de UMS en sujetos hiperuricémicos que nunca han desarrollado inflamación articular ha llevado a reconsiderar la historia natural de la enfermedad hiperuricemia-gota, asumiendo que existe una fase intermedia con depósito asintomático de cristales (13). Probablemente un número significativo de sujetos situados en dicha fase nunca desarrollará gota, pero sí podría presentar otras consecuencias del depósito de cristales, como se ha visto recientemente a nivel CV: aquellos sujetos hiperuricémicos con depósito silente de cristales de UMS presentan con mayor frecuencia calcificación coronaria severa y una mayor tendencia a revascularización coronaria, ambos hallazgos indicando una forma de arteriosclerosis coronaria más grave (14, 15).

El depósito de cristales coincide con frecuencia con la localización de los ataques de gota, aunque no en todos los casos. Estos se producen preferentemente en articulaciones y tendones de carga en miembros inferiores, como la rodilla, el tobillo o

la primera metatarso-falángica del pie. Se ha sugerido que la presencia de artrosis (16) o una menor temperatura local intraarticular (17) pueden favorecer dicho depósito. Por ecografía se ha comprobado que el depósito tendinoso (rotuliano, aquileo, tricipital) es muy prevalente (18), pero sin embargo no da lugar a síntomas. Se cree que esto puede estar en relación a que estos tendones carecen de membrana sinovial, puesto que cuando el depósito se produce en aquellos con vaina se desencadenan síntomas inflamatorios como la tenosinovitis flexora o extensora en manos o pies. En todo caso, la magnitud total del depósito de cristales de UMS se incrementa de forma inexorable mientras persista la HU. Fuera del aparato locomotor, se ha descrito presencia de cristales de UMS en válvulas cardíacas, pared de arterias coronarias, médula renal y próstata (19). Muy verosímilmente, la extensión del depósito de cristales en tejidos no peri-articulares es mayor de lo que se creía. A este error ha podido contribuir el hecho de que los cristales de UMS se disuelven fácilmente durante la fijación de los tejidos en formol (20), estando pues ausentes en las preparaciones histológicas habituales.

Las manifestaciones clínicas de la gota son consecuencia directa de la presencia de cristales de UMS. Los ataques de gota suponen la manifestación clínica habitual de la gota. Se producen episodios repetidos de monoartritis aguda, preferentemente en la articulación metatarsofalángica del primer dedo del pie –que origina la clásica podagra– pero también en tarso, tobillo, rodilla, muñeca, alguna articulación metacarpofalángica o interfalángica de la mano o en las bolsas sinoviales (olecraniana, prerrotuliana, preaquílea). Cualquier articulación puede verse afectada, por lo que

debe considerarse en el diagnóstico de todo caso de artritis no filiada (21). En ocasiones la gota comienza con afectación oligo o poliarticular. Tras el cese de un ataque de gota, el paciente queda asintomático hasta el siguiente episodio, aunque algunos pacientes aquejan dolores variables en pies, limitación articular discreta, pérdida de dexteridad en manos o rigidez generalizada -- síntomas estos últimos más comunes en gota extensa de larga evolución. En ausencia de tratamiento eficaz, la frecuencia de los episodios se incrementa, afectando a nuevas articulaciones e incluso alcanzando una situación de inflamación articular crónica y persistente. Un porcentaje variable de pacientes presenta *tofos*: nódulos formados por abundantes cristales de UMS circundados por inflamación crónica granulomatosa (22), típicos en superficies de extensión de codos o región aquilea, nódulos de Heberden o en pabellón auricular. Los tofos son indicadores de una elevada magnitud del depósito total de cristales en un paciente dado, apareciendo generalmente en gotas de larga duración, si bien en ocasiones pueden ser su primera manifestación.

A nivel renal, se han descrito microtofos en médula e intersticio que posiblemente contribuyan a la disminución de la función renal de algunos gotosos no tratados de larga evolución (23). Este proceso es difícilmente reconocible en práctica clínica, dada la frecuente coexistencia de procesos comunes de enfermedad renal como la nefroangiosclerosis o la nefropatía diabética en estos pacientes. Junto con la afectación renal, se ha demostrado que la gota en sí se asocia a un incremento del riesgo CV. Este fenómeno, en muy probable relación con la inflamación subclínica asociada al depósito de cristales, será discutido en profundidad más adelante.



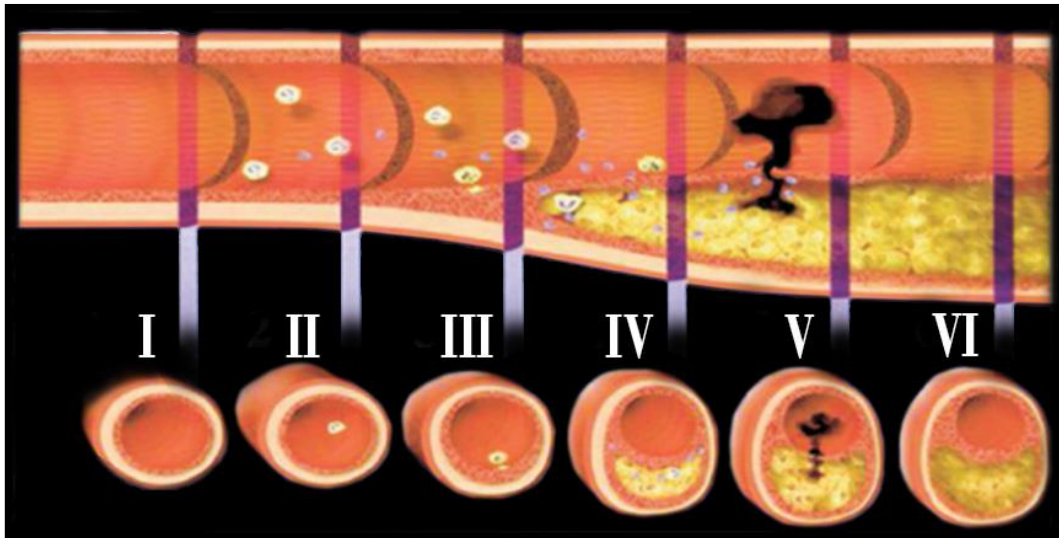
El depósito de cristales es reversible si se consigue normalizar la uricemia, lo que conlleva la desaparición de los ataques, la disolución de los depósitos en tejidos y, por tanto, la curación de la gota (24). Actualmente disponemos de tres grupos de fármacos reductores de uricemia: a) aquellos que reducen la producción de ácido úrico por inhibición de la enzima xantina oxidasa (alopurinol, febuxostat); b) aquellos que aumentan la eliminación renal del ácido úrico (benzbromarona, probenecid, sulfínpirazona y, próximo a su autorización, lesinurad); y c) aquellos que escinden la molécula de urato y la transforman en alantoína (las uricasas recombinantes rasburicasa y pegloticasa). La uricemia alcanzada con el tratamiento determinará la velocidad de disolución de los depósitos (25), y en pacientes con mayor duración de la enfermedad más se tardará en conseguir la eliminación de los cristales (26).

## **2.2. LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**

Dentro del concepto de enfermedad CV se incluye la enfermedad coronaria, los accidentes cerebrovasculares isquémicos y la enfermedad arterial periférica. La afectación coronaria es la manifestación más prevalente, y se asocia a una elevada morbimortalidad, pudiendo presentarse en forma de isquemia silente, angina de pecho estable, angina inestable, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca o muerte súbita. El sustrato fisiopatológico común a todas las enfermedades CV es la arteriosclerosis.

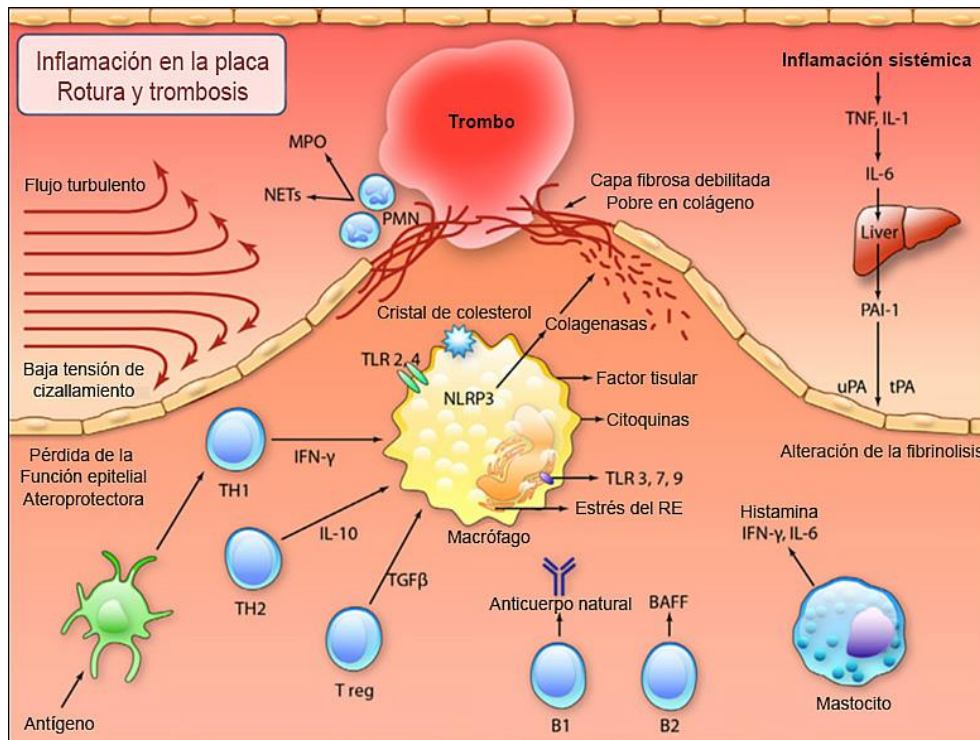
La arteriosclerosis es una enfermedad vascular generalizada y progresiva, donde intervienen tanto la progresión de la placa de ateroma como la rotura de la misma y el desarrollo de una trombosis sobreañadida. Desde un punto de vista fisiopatológico, la arteriosclerosis es una enfermedad sistémica única, causada por un mismo proceso, siendo idéntica en cualquier territorio vascular afectado. Se caracteriza por la formación de placas ricas en lípidos en la pared arterial de mediano y gran calibre, estando ausente en lecho capilar y árbol venoso. El depósito lipídico se acompaña de un proceso inmuno-inflamatorio, como a continuación se describe. Los eventos clínicos derivados de la arteriosclerosis (es decir, la enfermedad CV) son consecuencia de la obstrucción crónica y progresiva del flujo por el crecimiento de la placa de ateroma – como ocurre en la angina de esfuerzo o en la claudicación intermitente –, o de la obstrucción aguda producida por una trombosis vascular debida a una erosión o rotura de la placa arterioesclerótica – dando lugar a entidades como el síndrome coronario agudo, el ictus o la isquemia arterial aguda (Figura 2).

Las placas de ateroma están formadas por lípidos (cristales de colesterol y fosfolípidos), una matriz de tejido conectivo extracelular (colágeno, proteoglicanos y fibronectina), células musculares lisas y un infiltrado inflamatorio compuesto preferentemente por monocito-macrófagos y linfocitos T (Figura 3) (27).



**Figura 2: Representación de la formación y progresión de la placa de ateroma en la pared arterial: I) Arteria normal. II) Acumulación de lípidos extracelulares en la subíntima. III) Estado fibroadiposo IV) Expresión procoagulante y adelgazamiento de la capa fibrosa. V) Inicio del evento agudo con la ruptura de la capa fibrosa de la placa de ateroma y estimulación de la trombogénesis. VI) 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.**

Sin embargo, la formación de placa se debe inicialmente a una disfunción del endotelio, el cual fracasa como barrera natural entre la sangre y la pared arterial, permitiendo una infiltración de sustancias nocivas en su interior, y favoreciendo el reclutamiento de las células inflamatorias mediante la expresión y liberación de moléculas de adhesión celular. La composición de la placa parece determinar su “vulnerabilidad”: aquellas con mayor riesgo de rotura presentan una capa fibrosa más delgada, un gran núcleo lipídico y un gran infiltrado macrofágico (28). En la placa de ateroma se pueden encontrar tanto macrófagos M1 como M2, pero parece que el fenotipo M1 (pro-inflamatorio) es el más asociado con la inestabilidad de la placa.



**Figura 3: Representación del proceso infiltrativo inflamatorio que ocurre en la formación y rotura de la placa de ateroma y la trombosis secundaria. Se aprecia el papel relevante que juegan los macrófagos y la participación de otras células inmuno-inflamatorias como los linfocitos, mastocitos o células dendríticas. Los cristales de colesterol activan al macrófago a través de la vía del inflamasoma NLR-P3, perpetuando el proceso inflamatorio y favoreciendo la rotura de la placa. Tomado y modificado de: *Libby, Circ Res. 2014.***

Estudios recientes han demostrado que los cristales de colesterol son reconocidos como señales de peligro (*danger signals*) por los macrófagos: a través del reconocimiento por sus receptores de membrana TLR (fundamentalmente TLR2 y TLR4), se activa la vía del inflamasoma NLR-P3 (29, 30), que da lugar a la síntesis y expresión de IL-1 $\beta$ . Este mecanismo es compartido por los cristales de UMS, como se ha descrito anteriormente. Los macrófagos activados son capaces de secretar colagenasas, que podrían contribuir al adelgazamiento de la cápsula fibrosa de la placa, incrementando su vulnerabilidad. La presencia de moléculas LDL oxidadas también favorece la activación de los macrófagos. Otras células localizadas en la placa de

ateroma, como los linfocitos T (sobre todo del subtipo CD4+CD28null) o los mastocitos parecen jugar un papel secundario pero ayudan a perpetuar el proceso inflamatorio (31). De hecho, la presencia de linfocitos T CD4+CD28null, con actividad citotóxica y productora de interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa, indica una respuesta inmune de tipo adaptativo dentro de la placa además de la respuesta nativa mediada por el inflamasoma.

Los principales factores de riesgo de la enfermedad CV son la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM), la dislipemia (DLP), el tabaquismo, la obesidad y la inactividad física. Tienen también un papel fundamental la edad, el sexo y la historia familiar, que se consideran marcadores de riesgo (al no ser modificables). De todos estos factores, el principal es, con mucho, la edad. Estos factores pueden detectarse de forma aislada, pero muchos pacientes presentan varios de estos factores, dentro de lo que se ha denominado *síndrome metabólico*, conjunto de varios factores de riesgo CV en un mismo individuo que aumenta la probabilidad de padecer una enfermedad CV o DM, destacando dentro del síndrome metabólico alteraciones del metabolismo glucolípido, estados proinflamatorios y estados protrombóticos (32). La base fisiopatológica del síndrome se atribuye a la resistencia insulínica, que está a su vez favorecida por el aumento de ácidos grasos libres en relación al exceso de grasa corporal.

Junto a estas alteraciones, es habitual detectar HU en pacientes con síndrome metabólico (33). De hecho, se ha determinado que más de un 40% de los sujetos con

HU cumplen criterios de síndrome metabólico, y que esta cifra alcanza el 60% para aquellos con niveles de uricemia superiores a 10 mg/dL (34). Para ilustrar este fenómeno, vale la pena mencionar que la propia HU fue incluida como criterio diagnóstico de SM cuando el término se acuñó en 1977 (35). Sin embargo, si la HU asintomática es o no un factor causal de enfermedad cardiovascular sigue siendo controvertido en la actualidad (36). El incremento de la incidencia de enfermedad CV en sujetos hiperuricémicos ha sido ampliamente demostrado (37-40), pero en diversos trabajos dicho riesgo incrementado desaparece tras ajustar por factores de riesgo CV tradicionales (37, 39). Además, se ha puesto de manifiesto limitaciones de tipo metodológico o un alto riesgo de sesgos en estos trabajos (41). Por tanto, todavía queda por aclarar si la HU asintomática es un factor de riesgo CV per se o un epifenómeno del propio síndrome metabólico.

Estos factores, conjuntamente o por separado, explican una sustancial proporción del riesgo absoluto de enfermedad CV aguda, pero no su totalidad. Sigue siendo necesaria la identificación de nuevos elementos que puedan añadir información pronóstica a los factores de riesgo CV tradicionales.

### **2.3. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PATOLOGÍAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS**

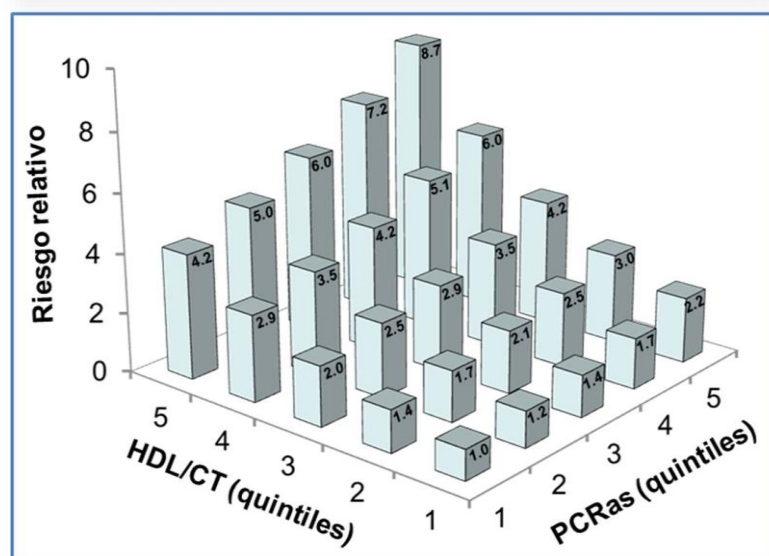
Numerosos estudios publicados en los últimos 15 años han mostrado que los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas padecen un mayor riesgo CV en comparación

con la población general. Ejemplos de enfermedades inflamatorias crónicas donde se ha identificado este mayor riesgo son el lupus eritematoso sistémico (42), la psoriasis (43), la artritis reumatoide (44) o la enfermedad inflamatoria intestinal (45). Además, la enfermedad CV parece ser de mayor gravedad en estos pacientes (46). En los pacientes con artritis reumatoide, se ha demostrado un declive en la supervivencia libre de enfermedad CV desde el momento del diagnóstico de la enfermedad (47), estimándose dicho incremento en la mortalidad por enfermedad CV en aproximadamente un 50% sobre población general (48). Los pacientes con lupus eritematoso sistémico presentan un patrón dual de mortalidad preferente en su evolución: si bien la actividad de la enfermedad es la principal causa de muerte en los primeros 3-5 años tras el diagnóstico, pasado ese período las muertes se deben en su mayoría a enfermedad CV (49); al afectar preferentemente a mujeres con edades comprendidas entre las 3ª y 4ª décadas de la vida, el incremento que supone la enfermedad en cuanto a mortalidad por enfermedad CV es 50 veces superior al de la población general del mismo grupo de edad (50). Resultados similares se han visto en pacientes con otras enfermedades inflamatorias crónicas.

Como se ha comentado con anterioridad, los factores de riesgo CV tradicionales (HTA, DM, tabaquismo, obesidad, etc.) explican una parte mayoritaria de la enfermedad CV en la población general. Por tanto, podría pensarse que esto mismo ocurre en los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas. De hecho, la prevalencia de factores de riesgo CV tradicionales se encuentra incrementada en los pacientes con enfermedades inflamatorias (51-53). Sin embargo, en todos los casos el riesgo CV

persiste a pesar de ajustar por la presencia de dichos factores, lo que indica una relación directa entre la enfermedad inflamatoria y la enfermedad CV.

El mecanismo patogénico que explique este incremento del riesgo CV no se ha aclarado completamente hasta la fecha, pero todos los datos sugieren que la inflamación persistente es capaz de inducir una forma acelerada de arterioesclerosis (54), lo que conllevaría la aparición de enfermedad CV, incluso a edades más precoces de las habituales. Esta relación entre inflamación y arteriosclerosis no es exclusiva de la población reumática, ocurriendo también en población general (55). De hecho, los niveles de proteína C reactiva (PCR), medidos por análisis de alta sensibilidad, predicen de forma potente e independiente el riesgo de enfermedad CV (en cualquiera de sus formas) y añaden información pronóstica a las concentraciones de colesterol y a los niveles de riesgo estimados por la herramienta de Framingham (56, 57) (Figura 4).



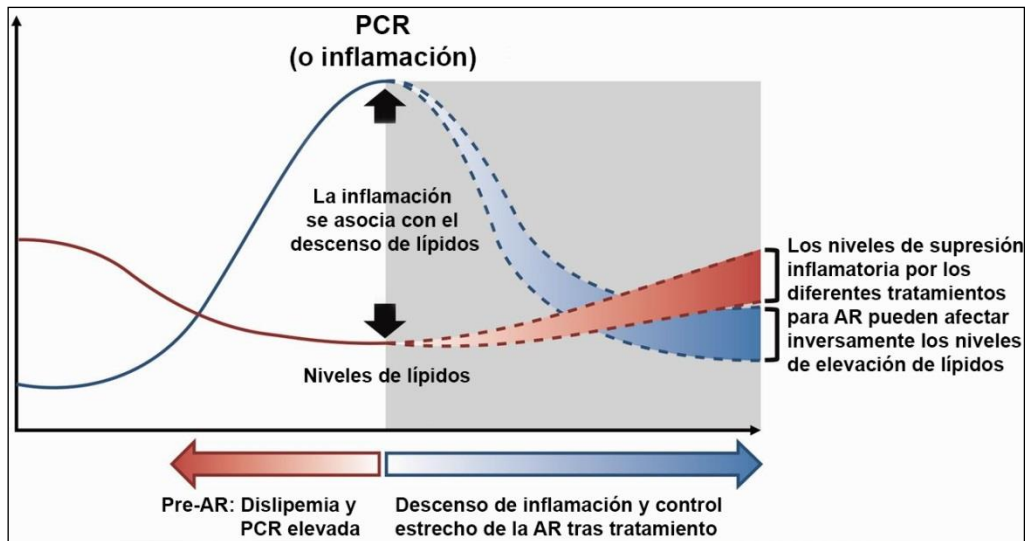
**Figura 4. Representación del efecto potenciador de los factores de riesgo CV clásicos (presentados por los lípidos: HDL/colecosterol total o *índice aterogénico*) y la inflamación (representada por la proteína C reactiva de alta sensibilidad – PCRas) potenciando el riesgo CV en población general. Tomado y modificado de: *Ridker, Circulation 2001.***



En pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas se ha descrito un fenómeno que resulta sorprendente, y que se encuentra relacionado con uno de los factores de riesgo CV tradicionales, la DLP. Por un lado, se ha visto que la prevalencia de DLP en estas entidades es significativamente menor que en la población general (53); por otro, el mayor incremento del riesgo CV en estos pacientes se produce con los niveles más bajos de colesterol (58). A este fenómeno se le 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, conformando un perfil lipídico proaterogénico (59). Los niveles de colesterol total se correlacionan de forma inversa con marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, hecho igualmente presente en situaciones de inflamación aguda como la sepsis (60) o tras un infarto de miocardio (61) o una intervención quirúrgica (62). Por tanto, el control del fenómeno inflamatorio – demostrable por el descenso de los niveles de proteína C reactiva - se asociará a una modificación de este perfil lipídico (Figura 5).

Junto a dichos cambios cuantitativos, en situaciones de inflamación se producen modificaciones cualitativas que afectan en especial a las partículas de colesterol de alta densidad (HDL) (63): se modifica su componente lipoproteico, incorporando a la molécula elementos como proteína sérica de amiloide A, fibrinógeno y haptoglobina, hecho que se correlaciona con una modificación de su función hacia un efecto

proaterogénico (favorece la oxidación de las partículas LDL y se interrumpe el flujo reverso de colesterol hacia el hígado).



**Figura 5:** Representación de la relación inversa existente entre los marcadores inflamatorios y los parámetros lipídicos séricos, mostrando como en situaciones de mayor inflamación se alcanzan los menores niveles de lípidos en plasma. Tomado y modificado de: *Choy, Rheumatology 2014*.

Por tanto, las enfermedades inflamatorias crónicas presentan un riesgo intrínseco de desarrollo de arteriosclerosis y sus complicaciones, en relación a la inflamación persistente. Sin embargo, cada vez disponemos de más datos que sugieren que la supresión de dicho estado inflamatorio, mediante el uso de medicación inmunomoduladora y la aplicación de estrategias de control estricto de la enfermedad, controla dicho incremento de riesgo CV asociado a la inflamación (64, 65) y parece acercar la esperanza de vida de estos pacientes a la de la población general (66).

## 2.4. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y CRISTALES DE URATO

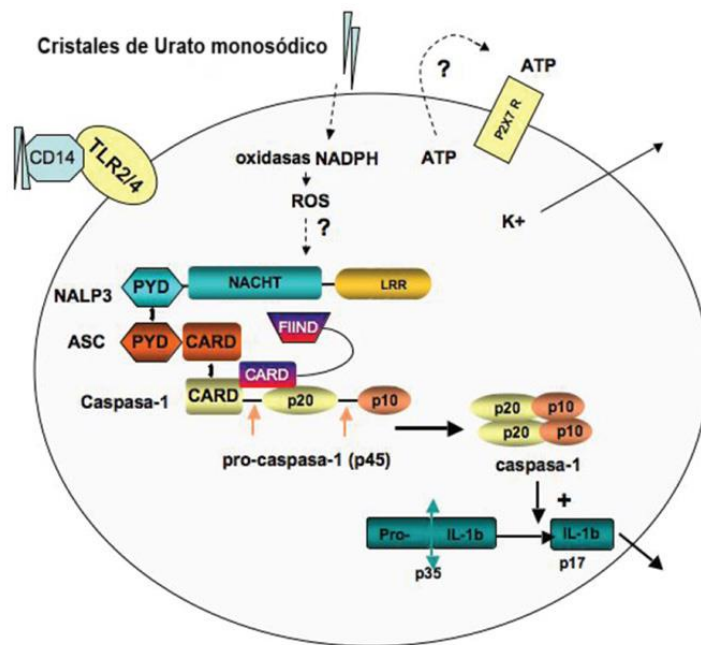
En pacientes con gota también se ha detectado un incremento de la incidencia de enfermedad CV en comparación con la población general. Este hecho no parece sorprendente, pues numerosos autores lo han puesto de manifiesto desde hace décadas (67, 68), siendo atribuido al fenotipo del paciente gotoso (hombre, mediana edad, obeso, hipertenso, etc.). No ha sido hasta la última década cuando se ha demostrado un exceso de riesgo, independiente de los factores de riesgo CV tradicionales, para la mortalidad de origen CV (69, 70), para la enfermedad coronaria (71-73), el ictus (74) y la enfermedad arterial periférica (75). Incluso trabajos recientes han encontrado una mayor incidencia de disfunción eréctil en pacientes con gota (76, 77). Cabe destacar que la gota incrementa de forma más marcada el riesgo CV en mujeres mayores (73) y en hombres jóvenes sin otros factores de riesgo CV (78), al tratarse de subgrupos poblacionales con menor incidencia basal de enfermedad CV.

El mecanismo último de dicho incremento está probablemente relacionado con la inflamación persistente asociada al depósito de cristales de UMS, hecho demostrado tanto en líquido sinovial (79) como en los tofos (22). Sería pues equiparable a otras enfermedades inflamatorias crónicas. La gota es, por tanto, una enfermedad de inflamación variable, presentando episodios de inflamación articular aguda muy intensa (ataques), separados por inflamación subclínica persistente durante la fase intercrítica de la enfermedad. En ausencia de tratamiento, los ataques agudos suelen resolverse espontáneamente en menos de dos semanas, al parecer mediado por un cambio en el patrón de producción de citoquinas (especialmente a factor de

crecimiento transformante beta, TGF- $\beta$  (80) y a la liberación de redes de cromatina por los neutrófilos - proceso conocido como *NETosis* (81).

Los cristales de UMS son reconocidos como señal de peligro por el sistema inmune nativo (macrófagos, células dendríticas, neutrófilos) (82), a través de la vía del inflammasoma *NOD*-, *LRR*- and *pyrin domain-containing 3* (NLPR-P3) (83): macrocomplejo proteico intracelular que finalmente produce inflamación a través de la síntesis y liberación de interleuquina (IL)-1 $\beta$ , principal citoquina asociada a la inflamación mediada por cristales (Figura 6). El reconocimiento de los cristales se produce fundamentalmente por receptores de membrana *toll-like receptors* (TLR2 y TLR4), aunque parece que los cristales son capaces de interactuar directamente con los lípidos de membrana. Esta vía del inflammasoma NLR-P3-IL-1 $\beta$  no es exclusiva de los cristales de UMS, siendo compartida con los cristales de pirofosfato cálcico, los de hidroxiapatita y los de colesterol, así como con ciertas enfermedades autoinflamatorias y numerosos microorganismos (84).

Este sistema de reconocimiento antigénico permite detectar moléculas o sustancias potencialmente dañinas para el organismo. Esto incluye a patógenos externos, como por ejemplo el lipopolisacárido (LPS) bacteriano (patrones moleculares asociados a patógenos - PAMPs) y a sustancias propias del organismo, como el DNA, las proteínas S100 o la HMBG, el ATP, los ácidos grasos libres o el AU (que se consideran patrones moleculares asociados a daño - DAMPs) (85).

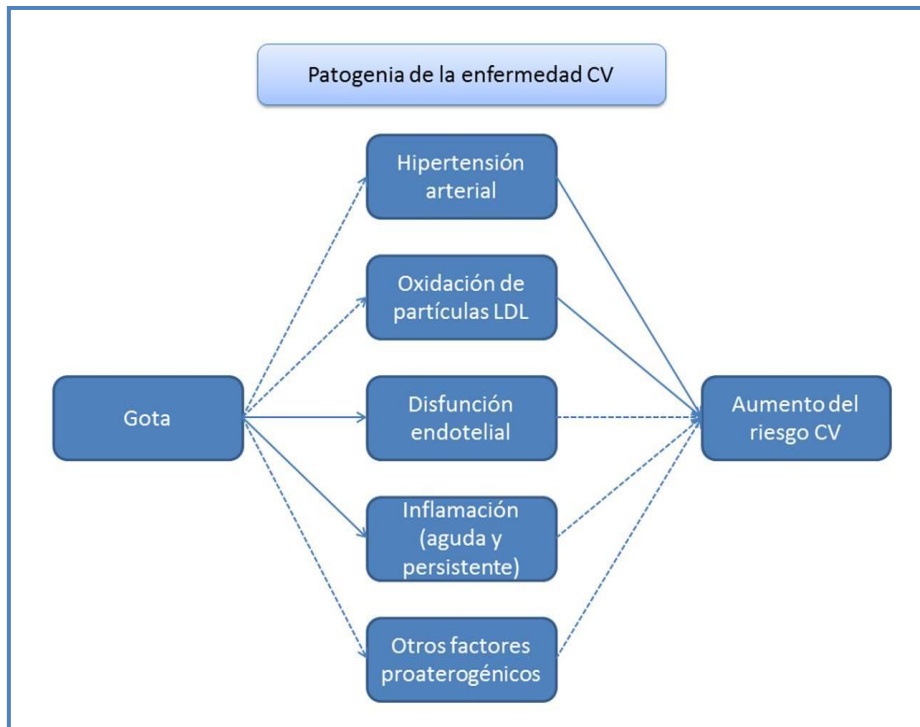


**Figura 6: Composición del sistema inflammasoma NLRP3 (o NALP3) y su activación por los cristales de urato monosódico. Tomado y modificado de: Busso N, *Arthritis Res Ther.* 2010.**

Se trata en este caso de sustancias intracelulares únicamente expuestas en caso de pérdida de integridad de membrana celular; al ser liberadas y activar a macrófagos y células dendríticas se genera una respuesta inflamatoria que, junto a la mediada por el HLA de clase II, potencia la respuesta inmune (por tanto, actúan como haptenos) para contener al patógeno. En determinadas ocasiones esta liberación de DAMPs puede resultar dañina: por ejemplo, en la necrosis tisular secundaria a un infarto de miocardio o un ictus se genera una respuesta inflamatoria medida por DAMPs que puede extender el área dañada (“zona de penumbra isquémica”) (86). Independientemente de la molécula activadora, se produce una serie de reacciones a nivel intracelular, sobre todo mediadas por el inflammasoma NLRP3, que activan la caspasa 1, enzima con actividad proteolítica para escindir la pro-IL1 a IL-1 $\beta$ , principal citoquina inflamatoria asociada a los cristales de UMS.

Junto al proceso inflamatorio mantenido asociado a los cristales, hay otros factores que parecen contribuir a la arteriosclerosis acelerada en pacientes con gota, en relación a la HU persistente (87). A nivel vascular el ácido úrico estimula la producción de renina y reduce la de óxido nítrico, induciendo un fenómeno de vasoconstricción y el desarrollo de HTA. En sus primeras fases se trataría de una HTA reversible con el control de la uricemia, pero tras mantenerse en el tiempo (parece que más de 3 años) se produce un remodelado de la pared arteriolar con proliferación de células musculares lisas e infiltración macrofágica que la vuelve irreversible (aunque dependiente, por otro lado del consumo de sal). La HU supone, además, un estado de estrés oxidativo ya que induce la generación de radicales libres del oxígeno (ej. Anión peróxido), que se relacionan con la aparición de disfunción endotelial y la oxidación de las partículas de colesterol LDL (Figura 7) (88). Estos mecanismos son compartidos con la situación precedente a la gota, la HU asintomática, pero si ésta conlleva per se un mayor riesgo CV es aún controvertido (36).

Otro aspecto a destacar es que los pacientes con gota, sobre todo aquellos con enfermedad no tratada y de más larga evolución, consumen de forma frecuente antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (89), fármacos asociados a un mayor riesgo CV (90).



**Figura 7: Representación de los potenciales mecanismos que dan origen al incremento en el riesgo cardiovascular de los pacientes con gota** (la línea continua representa mecanismos con evidencia sólida y la discontinua potenciales mecanismos que requieren más investigación para su confirmación). Tomado y modificado de: *Singh, Ann Rheum Dis 2015*.

Por tanto, la inflamación asociada al depósito de cristales en pacientes con gota, tanto la clínicamente evidente durante los ataques como la subclínica persistente en fase intercrítica, probablemente determinará el exceso de morbilidad y mortalidad CV que presentan estos pacientes, no explicado completamente por los factores de riesgo CV tradicionales. La extensión del depósito de cristales de UMS determina la carga inflamatoria que presentan los pacientes, siendo particularmente elevada en formas tofáceas (91). De hecho, los pacientes con gota tofácea presentan una enfermedad coronaria más grave y mayor mortalidad CV (70, 92).

## 2.5. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO Y PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las enfermedades CV suponen la mayor causa de muerte prematura y de discapacidad ajustada por años de vida en Europa (93). De todas las muertes ocurridas antes de los 75 años en Europa, el 42% se debe a enfermedad CV en mujeres y el 38% en varones (94). La incidencia de las enfermedades CV continúa creciendo, tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. Sin embargo, estudios recientes han confirmado una progresiva disminución de la mortalidad producida tanto por la enfermedad coronaria como por las enfermedades CV en su conjunto en muchos países europeos, lo cual ilustra el potencial de la prevención CV. En estos estudios se atribuye más del 50% de la reducción de la mortalidad CV a la modificación de los factores de riesgo CV, mientras que la disponibilidad de mejores tratamientos y estrategias terapéuticas supone un 40% (95).

El foco en prevención CV debe ser puesto en el control de los factores de riesgo CV tradicionales. De hecho, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que aproximadamente tres cuartos de la mortalidad CV global puede ser prevenida con adecuados cambios en el estilo de vida. Medidas como evitar el tabaco, tener hábitos dietéticos saludables, realizar ejercicio físico de forma regular, evitar el sobrepeso, tener un colesterol en plasma por debajo de 190mg/dL, una tensión arterial inferior a 140/90 mmHg y un normal metabolismo glicídico son ampliamente recomendadas por las autoridades sanitarias y apoyadas por los países de la Unión Europea (96).



La prevención de la enfermedad CV debería comenzar lo más pronto posible, aunque en la práctica diaria los esfuerzos se dirigen a pacientes con enfermedad CV establecida (lo que se conoce como “prevención secundaria”) o a sujetos con alto riesgo de presentar un primer evento CV (“prevención primaria”). La prevención fuera de este contexto es más limitada, pero puede reportar un beneficio sustancial: implica estrategias de prevención poblacional a través de cambios en estilo de vida, lo cual puede tener un efecto menor a nivel individual pero sí obtener un gran beneficio de forma grupal. La prevención en sujetos de alto riesgo (ya sea primaria o secundaria) generalmente presenta un menor beneficio de forma global, pero tanto la introducción de fármacos más eficaces como la implementación de programas de abandono tabáquico han hecho mejorar la coste-efectividad de esta estrategia. No hay duda actualmente de que la mayor prevención CV se consigue con la implementación de ambas estrategias preventivas.

En prevención primaria, resulta fundamental identificar a sujetos en alto riesgo CV con el objeto de implementar medidas de prevención más adecuadas y así controlar su elevado riesgo CV. Las guías europeas de prevención recomiendan el uso de herramientas de estimación total de riesgo para tal fin (95), como por ejemplo la herramienta SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*), que estima el riesgo a 10 años de presentar un primer evento aterosclerótico que conlleve mortalidad, ya sea por infarto de miocardio, ictus o aneurisma de aorta (97). Con esto se puede clasificar el riesgo CV de un sujeto en bajo, moderado, alto o muy alto.

Sin embargo, en población general y, de forma más marcada, en pacientes con enfermedades inflamatorias, se sugiere que dicho riesgo es mayor que el predicho por los algoritmos y escalas de estimación. Esto se deriva del hecho de que en pacientes con pocos factores de riesgo CV se han encontrado placas de ateroma, pero además estudios recientes han demostrado esta disparidad entre lo predicho y lo observado (98). Por tanto, parece pues necesario encontrar herramientas que permitan estimar de forma más precisa el riesgo CV de los pacientes evaluados. Dentro de estas herramientas se ha propuesto la demostración de arteriosclerosis subclínica, ya que la detección de sujetos asintomáticos pero ya afectados se antoja crucial para establecer un programa preventivo adecuado.

La arteriosclerosis puede ser hoy en día objetivada mediante técnicas no invasivas que nos facilitan identificar a sujetos con enfermedad pero antes de desarrollar un evento, lo que permite implementar las estrategias preventivas oportunas en ese caso. Para este fin se han empleado técnicas como la detección de calcio en el árbol coronario mediante tomografía computerizada (99), el índice tobillo-brazo (100), la resonancia magnética coronaria (101) o la ecografía carotídea (102). Al tratarse la arteriosclerosis de una enfermedad sistémica, la evidencia de afectación a un nivel se correlaciona con afectación en otro territorio vascular, de ahí no necesitar explorar el árbol vascular en su extensión. El principal valor de las técnicas de imagen se centra en los sujetos con riesgo CV moderado, siendo menor en otros segmentos de riesgo (95). En caso de objetivar datos de arteriosclerosis subclínica (ej. Placa de ateroma carotídea) los pacientes son reclasificados a alto-muy alto riesgo CV (103), y se beneficiarán de un

objetivo de tratamiento más estricto (104). El coste o la necesidad de entrenamiento de estas técnicas lastran su aplicación a nivel poblacional pero pueden ser de utilidad a nivel de paciente individual.

Tanto en población general (105, 106) como en pacientes con enfermedad inflamatoria crónica (107, 108) la ecografía carotídea ha encontrado una prevalencia de arteriosclerosis subclínica superior a la supuesta por las herramientas de estimación de riesgo (Framingham, SCORE). Esto ocurre especialmente, como se ha comentado en el párrafo anterior, en los grupos de riesgo intermedio, de ahí su utilidad en este grupo. Este hecho no ha sido evaluado en pacientes con gota hasta la fecha.

En población general la prevención de la enfermedad CV se centra en el control de los factores de riesgo CV. Sin embargo, en pacientes con enfermedad reumática inflamatoria parece preciso que, junto a un control estricto de dichos factores tradicionales, se debe buscar la resolución del estado inflamatorio, dado el efecto potencial de ambos factores en la arteriosclerosis y sus consecuencias. Diversos trabajos reflejan la necesidad de este doble mecanismo de prevención CV. En el estudio RORA-AS (109), pacientes con artritis crónicas y placa de ateroma carotídea demostrada por ecografía fueron tratados con rosuvastatina, objetivándose al final del estudio un fenómeno de regresión de placa y mejoría de los parámetros funcionales endoteliales; lo destacado de los resultados fue que, aunque se produjo una reducción en los niveles lipídicos, la reducción de placa no correlacionó con ésta sino con el status de actividad inflamatoria de los sujetos. En el estudio de Del Rincón y colaboradores

(110), el factor que se asoció con la mayor progresión de arteriosclerosis en pacientes con artritis reumatoide fue la combinación de inflamación (medida por velocidad de sedimentación globular) y factores de riesgo CV tradicionales; al mismo tiempo, se encontró un probable efecto protector del tratamiento de la artritis (tanto con metotrexate como con fármacos biológicos).



### 3. JUSTIFICACIÓN

Hemos visto que es conocido el hecho de que la gota y la hiperuricemia se asocian con un riesgo de enfermedad CV aumentado y síndrome metabólico, en relación a la prevalencia de factores de riesgo CV y a la existencia de inflamación por los cristales de UMS. Hasta la fecha ningún estudio ha evaluado de forma sistemática el perfil CV de pacientes con gota de reciente diagnóstico. Una evaluación completa que incluyera cribado sistemático de factores de riesgo CV no previamente conocidos, estratificación de los pacientes mediante escalas de estimación de riesgo y valoración añadida por un método de identificación de arteriosclerosis subclínica, como es el caso de la ecografía carotídea (que permite identificar la presencia de placas de ateroma y el engrosamiento del complejo íntima-media), nos permitiría obtener de forma más precisa el riesgo CV de cada paciente. A partir de aquí, podríamos confirmar la oportunidad o justificar protocolos de actuación en gota para la prevención de eventos CV, que incluyen tanto el manejo de las comorbilidades CV como la optimización del tratamiento reductor de la uricemia para conseguir una efectiva disolución de los cristales de UMS.

## 4. HIPÓTESIS

Las hipótesis que subyacen a este trabajo son las que se presentan a continuación:

1. Los pacientes con gota presentan al diagnóstico una elevada carga CV, dada tanto por tener enfermedad CV establecida como por la presencia de factores de riesgo CV tradicionales.
2. Existe una elevada proporción de factores de riesgo CV no conocidos por el paciente en el momento del diagnóstico de gota.
3. Los pacientes con gota al diagnóstico presentan mayoritariamente un alto riesgo CV determinado por las herramientas de estimación, cuando sean aplicables.
4. Los pacientes con gota, incluso al diagnóstico, presentan con elevada frecuencia arteriosclerosis subclínica como consecuencia de una inflamación subyacente, incluso aquellos que no son estratificados como en alto riesgo de enfermedad CV.
5. Las herramientas de estratificación de riesgo tienen una capacidad predictiva limitada para la presencia de arteriosclerosis subclínica en pacientes con gota.
6. Los pacientes con gota de mayor extensión de depósito presentan con mayor frecuencia arteriosclerosis subclínica, incluso tras ajustar por factores de riesgo CV tradicionales.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GENERAL

Conocer, mediante una evaluación cardiovascular exhaustiva, la estratificación precisa del riesgo CV de pacientes incidentes con gota.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estimar la prevalencia de enfermedad CV al diagnóstico de gota así como de los factores de riesgo CV tradicionales.
2. Estimar qué porcentaje de factores de riesgo CV no son previamente conocidos o diagnosticados en el momento del diagnóstico de gota.
3. Estimar el riesgo CV de los pacientes recién diagnosticados de gota mediante las herramientas SCORE y REGICOR.
4. Estimar el porcentaje de pacientes con datos de arteriosclerosis subclínica, esto es, con presencia de placas de ateroma en la ecografía carotídea.
5. Analizar la capacidad discriminativa de las herramientas SCORE y REGICOR en rangos por debajo de muy alto para la detección de pacientes con arteriosclerosis subclínica (placa de ateroma carotídea).
6. Analizar la asociación entre la presencia de placa de ateroma carotídea y las características clínicas de la gota.

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

### 6.1. DISEÑO

Estudio observacional descriptivo, de corte transversal, realizado en un único centro (sección de Reumatología del Hospital General Universitario de Alicante).

### 6.2. PACIENTES

#### 6.2.1 Muestreo y reclutamiento

Se realizó un muestreo consecutivo de todos los casos de gota incidente, esto es, vistos por primera vez en consulta de reumatología, y que cumplieran los criterios de selección.

Todos los miembros de la sección de Reumatología fueron informados del estudio para que remitieran al investigador principal a todos los pacientes elegibles (casos incidentes de gota). Al mismo tiempo, el investigador principal realizó una búsqueda activa de pacientes durante el período de estudio mediante revisión de las historias electrónicas de los nuevos pacientes atendidos en consultas para minimizar la pérdida de casos.

A los pacientes se les propuso en la propia consulta su participación voluntaria en el estudio, entregándoles la hoja de información y firmando el consentimiento informado (Ver ANEXO 4).



### 6.2.2. Criterios de selección

Se consideraron elegibles para el estudio todos aquellos pacientes:

- Con gota diagnosticada mediante la identificación de cristales de UMS en líquido sinovial o en material aspirado de un tofo.
- Que fueran vistos por primera vez en la sección de Reumatología de este centro.

Se excluyeron aquellos pacientes que hubieran sido vistos previamente por un reumatólogo, con o sin tratamiento.

## 6.3. VARIABLES DEL ESTUDIO

### 6.3.1. Variables principales

❖ *Variables recogidas para responder a los **Objetivos 1 y 2.***

- Factores de riesgo CV tradicionales
  - HTA, definida como un diagnóstico previo de la misma, uso de medicación antihipertensiva o determinación de presión arterial mayor o igual a 140/90mmHg.
  - DM, definida como un diagnóstico previo de la misma, uso de tratamiento antidiabético o como determinación de glucemia plasmática en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL o de hemoglobina glicosilada mayor o igual a 6,5% (111).

- Presencia de complicaciones microangiopáticas (nefropatía, neuropatía, retinopatía).
  - 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 mg/dL, triglicéridos superiores a 150 mg/dL).
  - Tabaquismo, clasificado como “nunca”, “exfumador” o “tabaquismo activo”.
  - Tratamiento para los diversos factores de riesgo CV (sí/no)
    - Uso de diuréticos (de asa o tiazídicos)
- Antecedente de enfermedad CV
  - Cardiopatía isquémica, definida como el antecedente de angor de esfuerzo, angor inestable, infarto agudo de miocardio o revascularización coronaria.
  - Insuficiencia cardíaca.
  - Enfermedad cerebrovascular isquémica (ictus).
  - Arteriopatía periférica (incluyendo aneurisma de aorta).
- Cifras de tensión arterial (sistólica y diastólica), en mmHg, obtenidas en consulta (en el momento del diagnóstico de la gota o en la cita para realización del estudio ecográfico), empleando un esfigmomanómetro automático, tras reposo del paciente de al menos 15 minutos.

- Laboratorio
  - Perfil glucémico: glucosa en ayunas (en mg/dL), hemoglobina glicosilada (en %).
  - Perfil lipídico: colesterol total (mg/dL), colesterol-HDL (mg/dL), colesterol-LDL (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), índice aterogénico (mediante la fórmula colesterol total/HDL (112)).
  - Filtrado glomerular, estimado por el método CKD-EPI (113).
  - Ácido úrico (mg/dL), en fase de gota intercrítica.

❖ *Variables recogidas para responder a los Objetivos 3-6.*

- Puntuación de las herramientas de estimación de riesgo SCORE y REGICOR (ver en detalle en el apartado 5.3.3)
- Ecografía carotídea (bilateral) (ver en detalle en apartado 5.3.4), con estimación de forma bilateral de:
  - Grosor del complejo íntima-media (CIM, en mm)
  - Presencia de placas de ateroma

### 6.3.2 Variables secundarias

- Demográficas
  - Edad
  - Sexo
- Antropométricas, determinadas en consulta: peso (kg) y talla (m), para posterior cálculo del índice de masa corporal (IMC) según la fórmula  $kg/m^2$ . Se

clasificó como *sobrepeso* a valores de IMC de entre 25,0 y 29,9 kg/m<sup>2</sup>, y *obesidad* a IMC igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup> (114).

- Variables relacionadas con la gota, obtenidas mediante anamnesis o examen físico:
  - Años desde el primer ataque de gota
  - Número de ataques sufridos
  - Número de articulaciones afectadas
  - Localización de articulaciones afectadas
  - Tipo de ataque actual que ha llevado al diagnóstico (mono, oligo o poliarticular)
  - Localización del ataque actual que ha llevado al diagnóstico
  - Presencia de tofos (sí/no)
  - Número de tofos
  - Número de tofos masivos (definidos como aquellos de diámetro mayor superior a 4cm)

### 6.3.3 Estimación y estratificación del riesgo cardiovascular

Para conseguir una más precisa estimación del riesgo CV en población libre de eventos se recomienda el uso de herramientas de estimación que sustituyan a la valoración subjetiva de dicho riesgo por parte del médico únicamente considerando la presencia o ausencia de los factores de riesgo CV tradicionales (95). Esta necesidad surge de la persistencia de sujetos infradiagnosticados y, por tanto, infratratados. En España las dos herramientas de estimación de riesgo más empleadas son las tablas SCORE (97) y

REGICOR (Registre Gironí del Cor (115)), siendo ésta última una calibración de la herramienta Framingham (116) a población española.

Empleando los datos clínicos y analíticos obtenidos se aplicaron ambas herramientas a los pacientes del estudio. El cálculo del SCORE (Figura 8) se realizó adaptado para la población española (117) a través de la web de acceso gratuito <http://www.heartscore.org>. Mediante este programa se estima la probabilidad de presentar un evento CV letal en los siguientes 10 años a la evaluación. Se considera riesgo CV bajo para un riesgo inferior al 1%, riesgo intermedio para riesgos entre 1 y 4%, riesgo alto si se encuentra entre 5 y 9%, y riesgo muy alto para una puntuación igual o superior al 10%. En el caso de la herramienta REGICOR, se calculó a través de la web de acceso gratuito <http://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor> (Figura 9). En este caso se estima el riesgo de un acontecimiento coronario (angina, infarto de miocardio con o sin síntomas, mortal o no) también a 10 años. En el caso del REGICOR se considera riesgo CV bajo para un riesgo inferior al 5%, riesgo intermedio para riesgos entre 5 y 9%, riesgo alto si se encuentra entre el 10 y 14%, y riesgo muy alto para una puntuación igual o superior al 15% (118).

Las herramientas de estimación de riesgo no se aplicaron a pacientes con muy alto riesgo CV de base (definido como enfermedad CV previa, DM con complicaciones microangiopáticas, o insuficiencia renal crónica avanzada (estadio IV o superior, definido como un FG inferior a 30mL/min)).

# SCORE - European Low Risk Chart

10 year risk of fatal CVD in low risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status

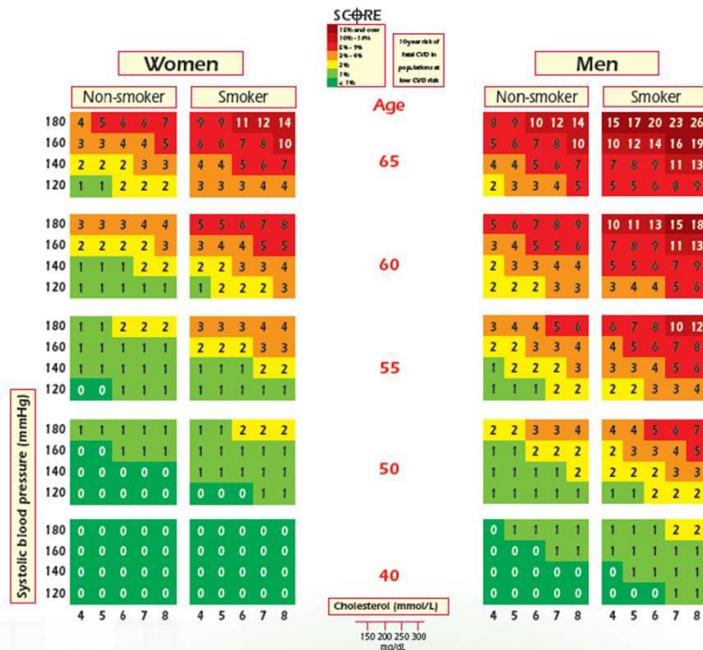


Figura 8: Herramienta de estimación de riesgo cardiovascular SCORE (*Systematic coronary risk evaluation*). Tomado de: [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org).

The screenshot shows the REGICOR cardiovascular risk calculator interface. At the top, it features the REGICOR logo (Registre Gironí del Cor, 35 anys) and the title "Calculadora de riesgo cardiovascular REGICOR" with version "Versión 2.1 Abril 2012". Language options for "Català", "Castellano", and "English" are available. The main section is titled "Calculadora" and contains input fields for:
 

- Edad: [input field]
- Sexo:  Hombre  Mujer
- Fumador/a:  Sí  No
- Diabético/a:  Sí  No
- Colesterol total (mg/dl): [input field]
- Colesterol HDL (mg/dl): [input field]
- Tensión arterial sistólica (mmHg): [input field]
- Tensión arterial diastólica (mmHg): [input field]

 At the bottom, there are buttons for "calcula", "informe", "Limpia", and "Imprime". There are also links for "instrucciones" and "explicaciones".

Figura 9: Herramienta de estimación de riesgo cardiovascular REGICOR (*Registre Gironí del Cor*). Tomado de: <http://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor>.

El riesgo CV final de los pacientes se estratificó según se muestra en la tabla 1. Para dicha estratificación se empleó únicamente la puntuación de la herramienta SCORE, al ser la empleada para tal fin en las guías europeas (95, 103). Sin embargo, posteriormente se evaluaron tanto la herramienta SCORE como la REGICOR para la predicción de placa carotídea en los pacientes con gota incluidos.

#### 6.3.4 Ecografía de carótida

Aquellos pacientes con riesgo CV bajo, intermedio o alto tras la evaluación con la herramienta SCORE fueron citados para la realización de una ecografía de carótida bilateral, con objeto de medir el grosor del CIM y para la detección de placas de ateroma. No se realizó a los pacientes con muy alto riesgo porque estos no se beneficiarían de demostrar enfermedad arteriosclerótica subclínica al haber sufrido ya una de sus manifestaciones o estar en muy alto riesgo de padecerla.

La realización de esta técnica se llevó a cabo de acuerdo con el consenso actual de Mannheim (119). Las ecografías de carótida fueron realizadas por el mismo operador en todos los casos, empleando el equipo de ecografía ya disponible en la sección de Reumatología. El operador poseía adecuada formación y experiencia para la realización de esta técnica, habiendo realizado más de 50 casos con anterioridad al comienzo de este estudio. Al mismo tiempo, era conocedor de los datos clínicos y analíticos de los pacientes.

En caso de detección de placas ateromatosas (definidas como una protusión focal del CIM igual o superior a 1,5 mm o mayor al 50% del CIM adyacente) o de un grosor de CIM estandarizado alto (superior a 0,9 mm), se procedió a reclasificar el riesgo CV del paciente a alto o muy alto riesgo (según lo expuesto en la tabla 1).

<b>Tabla 1. Estratificación del riesgo cardiovascular.</b>	
<b>Muy alto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Enfermedad CV (infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria, ictus isquémico, enfermedad arterial periférica)</li> <li>❖ Enfermedad CV subclínica documentada por pruebas invasivas o no invasivas (placas en ecografía carótida)</li> <li>❖ DM con daño de órgano diana</li> <li>❖ ERC avanzada (FG &lt; 30ml/min)</li> <li>❖ SCORE ≥ 10%</li> </ul>
<b>Alto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Un FRCV marcadamente elevado (e.g. HTA severa, dislipidemia familiar...)</li> <li>❖ DM sin daño de órgano diana</li> <li>❖ ERC moderada (FG 30-59ml/min)</li> <li>❖ Grosor de CIM ≥ 0.9mm</li> <li>❖ SCORE ≥ 5% y &lt; 10%</li> </ul>
<b>Intermedio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ SCORE ≥ 1% y &lt; 5%</li> </ul>
<b>Bajo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ SCORE &lt;1%</li> </ul>

Adaptada de la Guía Europea de Dislipemias (103). CIM: complejo íntima-media; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; SCORE: Systematic CORonary Risk Evaluation.

## 6.4 PROCEDIMIENTOS

Los pacientes han sido vistos y diagnosticados mediante visualización de cristales al microscopio óptico por miembros de la sección de Reumatología del Hospital General



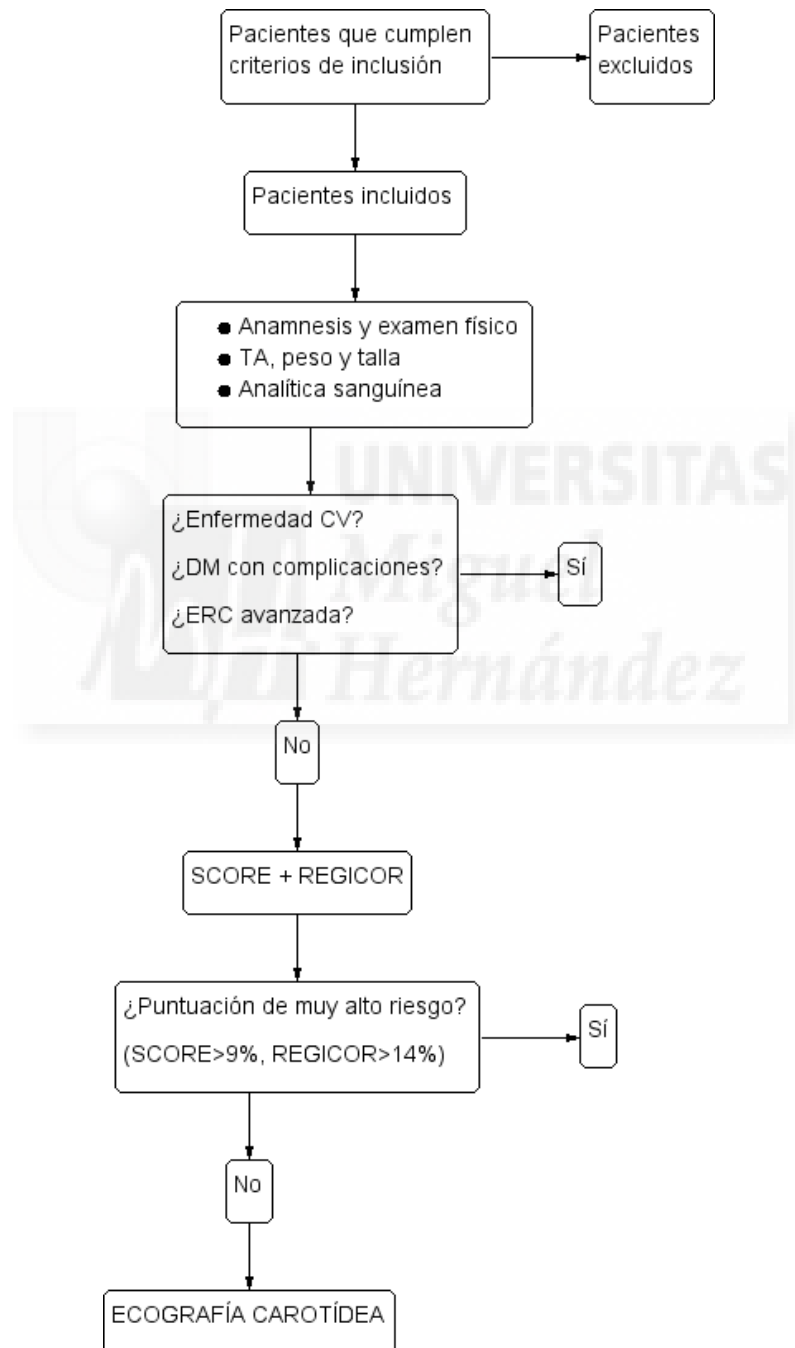
Universitario de Alicante. Las determinaciones analíticas se solicitaron en aquellos casos en los que no se habían realizado en los 6 meses previos al diagnóstico de la gota. Aquellas variables de interés se añadieron a la analítica que se solicita de forma habitual en la práctica clínica tras un diagnóstico de gota, por lo que en ningún caso supuso extracciones adicionales para los pacientes.

La Figura 10 muestra el procedimiento de valoración de los pacientes incluidos en el presente estudio. En la medida en que fue posible, la cita de la ecografía carotídea se hizo coincidir con la del paciente en consultas externas con su reumatólogo habitual, para evitar desplazamientos innecesarios. En ese mismo momento se recogieron las variables a estudio mediante anamnesis y examen físico, y se realizaron la toma de la tensión arterial y el registro de talla y peso.

## **6.5 ASPECTOS ÉTICOS**

Todos los pacientes fueron informados de los objetivos y procedimientos del estudio, y se requirió la firma de un consentimiento informado para entrar en éste. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante (PI2015/11) [ver anexo 1]. El manejo de los datos clínicos de los pacientes se realizó de acuerdo a la declaración de Helsinki y modificaciones posteriores, el código de buenas prácticas clínicas y la ley orgánica de protección de datos de carácter personal (15/1999).

Los datos fueron recogidos en una base de datos informatizada (Microsoft Excel®) por una única persona, la misma que realizó las entrevistas y las ecografías de carótida. Esa persona ha sido la única por tanto con acceso a los datos crudos del estudio.



**Figura 10: Algoritmo de evaluación de los pacientes incluidos en el estudio. CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica.**

## 6.6. ASPECTOS ESTADÍSTICOS

### 6.6.1. Tamaño muestral

Hasta la fecha, un único estudio ha evaluado la prevalencia de placa de ateroma en carótida en pacientes con gota (120), estando presente en aproximadamente un 30% de los pacientes. Sin embargo, se realizó un estudio piloto inicial que mostró una prevalencia cercana al 40% en nuestros pacientes. Para poder detectar una prevalencia de placa de ateroma carotídea del 40%, con un poder estadístico del 80% y una significación del 95%, se estimó un tamaño muestral necesario de al menos 78 pacientes con ecografía carotídea.

La gota es la forma de artritis más prevalente en el mundo occidental, con datos que oscilan entre el 0,7 y 3,7% de la población (que en hombres adultos alcanza casi el 6%) (2). Por tanto, se trata de un problema de salud muy frecuente, que además supone un motivo de consulta habitual en Reumatología, tanto a nivel de consultas externas (centro de especialidades y hospitalarias) como durante la hospitalización por un proceso intercurrente. En nuestra unidad se diagnostican aproximadamente 2-3 casos incidentes de gota a la semana. Por tanto, se consideró que un tamaño muestral de 78 pacientes reclutados a lo largo del período de seguimiento previsto era plenamente factible. Además, teniendo en cuenta la elevada prevalencia de factores de riesgo CV en pacientes con gota (como se ha discutido en la Introducción), dicho tamaño muestral se pensó suficiente para describir de forma fiable el problema.

### 6.6.2. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentan mediante medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o percentil 25-75) adecuadas según si siguen una distribución normal o no. Las variables dicotómicas se presentan como frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Para la prevalencia de factores de riesgo CV, engrosamiento del CIM y de placa de ateroma se han estimado intervalos de confianza del 95% (IC95%). Para las comparaciones entre variables cualitativas se ha empleado el test de la chi-cuadrado, y para la comparación de medias de cuantitativas el test de la t de Student.

Para evaluar la capacidad discriminativa de las herramientas SCORE y REGICOR para detectar pacientes con placa de ateroma carotídea, se construyó una tabla 2x2, donde en las filas se consideraron puntuaciones equivalentes a alto o muy alto riesgo CV (iguales o superiores a 5% para la SCORE, o iguales o superiores al 10% para la REGICOR) como un resultado positivo, y el resto como un resultado negativo. En las columnas se consideró la presencia o ausencia de placa en la ecografía. Se han calculado la sensibilidad, la especificidad, y los valores predictivos positivo y negativo de cada puntuación (con IC95%) frente a la variable de referencia placa si/no. Posteriormente se han dibujado curvas COR (*características operativas del receptor*) para poder así estimar el área bajo la curva (AUC), con su IC95%, como indicador de la capacidad discriminativa de placa de ateroma carotídea de las herramientas SCORE y REGICOR.

La asociación entre la presencia de placa de ateroma carotídea y las distintas variables descriptivas de la gota (tiempo desde el primer ataque, número de ataques, número de articulaciones afectadas, presencia de tofos, número de tofos masivos, etc.) se estimó mediante análisis de regresión logística simple. Se calcularon las *odds ratio* (OR) con su IC95%. En caso de asociación estadísticamente significativa, posteriormente se construyó un modelo multivariante con objeto de ajustar por variables clínicamente relevantes: edad, sexo, HTA, DLP, DM, historia de tabaquismo, deterioro de función renal y sobrepeso.

Para las comparaciones y asociaciones, se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p$  inferior a 0,05. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0 (IBM, Chicago, IL, Estados Unidos) para realizar el análisis de los datos.

## **6.7. DURACIÓN DEL ESTUDIO**

El período de estudio ha abarcado del 1 de enero de 2014 al 31 de julio de 2015, durante el cual se ha realizado el reclutamiento y la recogida de los datos.

## **6.8. MEMORIA ECONÓMICA**

Este estudio no ha supuesto un gasto económico adicional al habitual de práctica clínica, al emplearse recursos ya disponibles en la sección de Reumatología. No ha precisado financiación externa.

## 7. RESULTADOS

### 7.1. PARTICIPACIÓN, CARACTERÍSTICAS GENERALES Y PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR TRADICIONALES

Se propuso la participación a un total de 173 pacientes diagnosticados de gota dentro del período de estudio, de los cuales 6 rechazaron participar en el mismo o no se presentaron a la consulta, por lo que fueron excluidos del análisis. Por tanto, finalmente se incluyó un total de 167 pacientes (Tasa de participación = 96,5%). De los 167 pacientes incluidos, finalmente se realizó ecografía carotídea en 105 pacientes (62,9%) (Figura 11).



**Figura 11: Flujo de pacientes del estudio.**

La Tabla 2 muestra las características generales de los participantes del estudio. Destaca una media de edad avanzada (63,4 años), con una clara mayoría de hombres (88,0%). Un total de 153 pacientes (91,6%) presentó al menos un factor de riesgo CV tradicional, siendo los más prevalentes la HTA y la historia de tabaquismo. Catorce pacientes (8,4%) presentaron DM con complicaciones microangiopáticas: retinopatía

en un paciente, neuropatía en dos, nefropatía en ocho y varias de ellas en tres casos. Un 42,8% de los sujetos estaba tratado con diuréticos en el momento del diagnóstico de gota, y alrededor de un cuarto presentaba algún grado de insuficiencia renal (definida como FG inferior a 60mL/min). La mediana de IMC a la inclusión fue de 29,33 kg/m<sup>2</sup>, presentando obesidad un total de 67 pacientes (40,9%) según la clasificación de la OMS.

<b>Tabla 2. Características generales de los pacientes incluidos. Prevalencia de factores de riesgo CV tradicionales y de enfermedad CV.</b>	
<b>Variable</b>	<b>Población total (n=167)</b>
Edad, años, media (DE)	63,4 (13,2)
Hombres	147 (88,0%)
FRCV al diagnóstico	
HTA [IC95%]	112 (67,1) [60,0-74,0]
DM [IC95%]	39 (23,4) [17,0-30,0]
Complicaciones de DM	14 (8,4)
DLP [IC95%]	83 (50,9) [43,0-59,0]
Historia de tabaquismo [IC95%]	96 (61,5) [53,0-68,0]
Uso de diuréticos	71 (42,8)
Insuficiencia renal (FG<60mL/min)	44 (26,3)
IMC, kg/m <sup>2</sup> , media (DE)	29,6 (5,0)
Obesidad	67 (40,1)
Ácido úrico, mg/dL, media (DE)	8,0 (1,7)
ECV al diagnóstico	48 (28,7)

**Datos mostrados como n (%) salvo especificado de forma diferente. DE: desviación estándar; FRCV: factor de riesgo cardiovascular;; HTA: hipertensión arterial; IC95%: intervalo de confianza al 95%; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipemia; IMC: índice de masa corporal. ECV: enfermedad cardiovascular.**

Cuarenta y ocho pacientes (28,7%) ya habían sufrido una enfermedad CV a la inclusión en el estudio. Se trataba principalmente de cardiopatía isquémica (22 casos, 13,2%) y de arteriopatía periférica (15 casos, 9,0%), siendo menos frecuente la insuficiencia cardíaca (10, 6,0%) y el ictus (10, 6,0%). Nueve pacientes (5,4%) tenían antecedentes de más de una forma de enfermedad CV.

## **7.2. NUEVO DIAGNÓSTICO DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR TRADICIONALES**

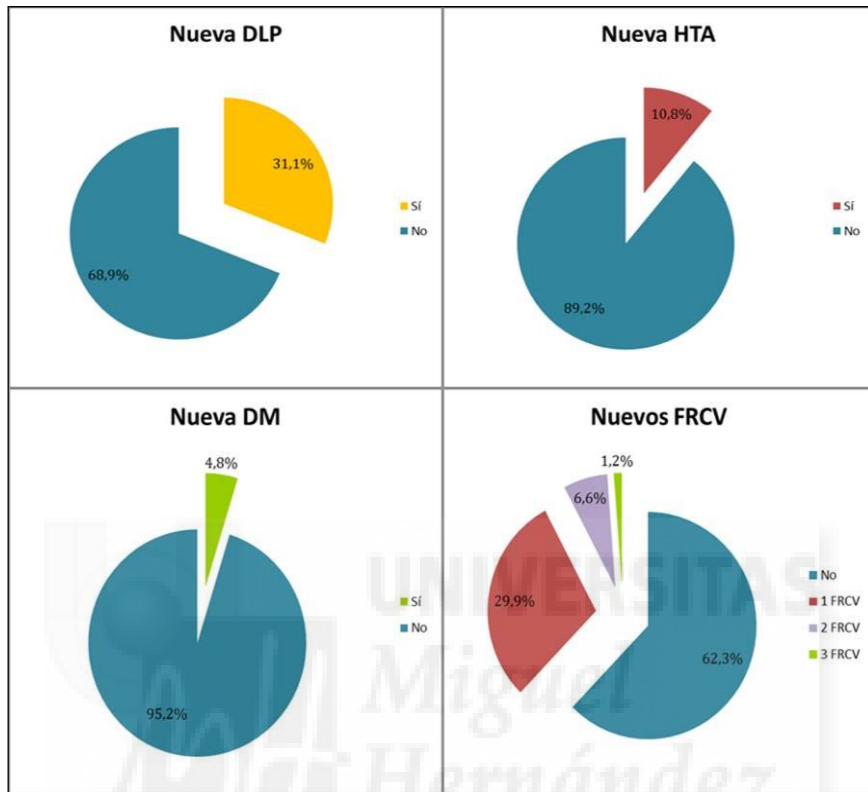
Se han detectado nuevos factores de riesgo CV tradicionales en 63 pacientes (37,7%). La DLP ha sido el factor de riesgo CV más frecuentemente encontrado (52 casos, 31,1%), seguido de la HTA (18, 10,8%) y la DM (8, 4,8%) (Figura 12). Destaca que en 11 casos se han diagnosticado 2 nuevos factores de riesgo CV, y que 2 pacientes presentaron los 3 factores de riesgo CV cribados; en el resto (50 pacientes) únicamente se ha diagnosticado un nuevo factor de riesgo CV.

## **7.3. ESTRATIFICACIÓN CARDIOVASCULAR DE LOS PACIENTES INCLUIDOS**

Las herramientas de evaluación se aplicaron a un total de 110 pacientes, por presentar el resto (57) historia de enfermedad CV, DM con complicaciones microangiopáticas o insuficiencia renal grave. La mediana (p25-75) en la puntuación de riesgo en la herramienta SCORE fue de 3% (1-6%), mientras que la de REGICOR fue de 6% (3-9%). Por tanto, los pacientes presentaron como promedio un riesgo CV intermedio mediante las herramientas de estimación. Cinco pacientes presentaron una puntuación



SCORE mayor o igual al 10%, por lo que se incluyeron en el grupo de muy alto riesgo CV.



**Figura 12: Diagrama de sectores que representa la prevalencia de nuevos factores de riesgo cardiovascular diagnosticados en la muestra.**

Siguiendo lo descrito en los Métodos (sección 6.3.3), se estratificó el riesgo CV de los pacientes incluidos en el estudio de la siguiente forma (Figura 13):

- ❖ Bajo: 13 pacientes (7,8%)
- ❖ Intermedio: 50 pacientes (29,9%)
- ❖ Alto: 42 pacientes (25,1%)
- ❖ Muy alto: 62 pacientes (37,1%)

#### 7.4. HALLAZGOS ECOGRÁFICOS CAROTÍDEOS Y ESTRATIFICACIÓN CARDIOVASCULAR FINAL

Se realizó ecografía carotídea a un total de 105 pacientes (92 hombres), todos con un riesgo CV previamente clasificado como bajo, intermedio o alto. En comparación con los pacientes sin ecografía carotídea, aquellos a los que se les realizó fueron significativamente más jóvenes y mostraron una menor prevalencia de factores de riesgo CV (excepto tabaquismo, de frecuencia similar), de uso de diuréticos y de insuficiencia renal, sin encontrar diferencias en IMC ni en uricemia al diagnóstico (Tabla 3). De forma llamativa, el porcentaje de mujeres fue mayor en el subgrupo al que no se realizó la ecografía carotídea.

En la ecografía carotídea se evidenció un engrosamiento del CIM ( $>0,9\text{mm}$ ) en 54 pacientes (51,4%; IC95% 42,0-61,0). Presentaron placa de ateroma a nivel carotídeo un total de 49 pacientes (46,7%; IC95% 37,0-56,0), siendo bilateral en 22 casos (21,0%; IC95% 13,0-29,0).

Tras los resultados de la ecografía carotídea, 62 pacientes (59,0%) vieron su riesgo CV reclasificado a un nivel superior, sobre todo de los grupos intermedio (33 pacientes, 66,0%) y alto (28, 66,7%). Sólo un paciente de riesgo bajo fue reclasificado tras la ecografía. La estratificación de riesgo CV final fue la siguiente (Figura 13):

- ❖ Bajo: 12 pacientes (7,2%)
- ❖ Intermedio: 18 pacientes (10,8%)
- ❖ Alto: 26 pacientes (15,6%)
- ❖ Muy alto: 111 (66,5%)

<b>Tabla 3. Comparación entre subgrupos según realización de ecografía carotídea.</b>			
<b>Variable</b>	<b>Población sin Eco carotídea (n=62)</b>	<b>Población con Eco carotídea (n=105)</b>	<b>p</b>
Edad, años, media (DE)	73,0 (7,5)	57,6 (12,7)	<0,001
Hombres	49 (79,0)	98 (93,3)	0,006
FRCV al diagnóstico			
HTA	56 (90,3)	56 (53,3)	<0,001
DM	25 (40,3)	14 (13,3)	<0,001
Complicaciones de DM	14 (22,6)	0 (0)	<0,001
DLP	50 (80,6)	35 (33,3)	<0,001
Historia de tabaquismo	37 (59,7)	64 (61,0)	0,567
Uso de diuréticos	39 (62,9)	32 (30,8)	<0,001
Insuficiencia renal (FG<60mL/min)	32 (51,6)	12 (11,4)	<0,001
IMC, kg/m <sup>2</sup> , media (DE)	29,5 (4,8)	29,7 (5,1)	0,804
Obesidad	22 (36,7)	45 (43,3)	0,407
ECV al diagnóstico	48 (77,4)	0 (0)	<0,001
AU, mg/dL, mediana (p25-75)	7,9 (6,9-9,1)	8,0 (7,3-9,0)	0,965

Datos mostrados como n (%) salvo especificado de forma diferente. DE: desviación estándar; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipemia; IMC: índice de masa corporal; ECV: enfermedad cardiovascular.

## **7.5. CAPACIDAD DISCRIMINATIVA DE LAS HERRAMIENTA DE EVALUACIÓN DE RIESGO PARA LA PRESENCIA DE PLACA**

La herramienta SCORE mostró una sensibilidad del 49,0% (IC95% 34,0-64,0%), una especificidad del 80,4% (IC95% 69,1-92,0%), un valor predictivo positivo del 68,6% (IC95% 51,8-85,4%) y un valor predictivo negativo del 64,3% (IC95% 52,4-76,2%) (Tabla

4). Posteriormente se construyó una curva COR (Figura 12), con la cual se obtuvo un AUC de 0,705 (IC95% 0,607-0,803) de la herramienta SCORE para la presencia de placa.

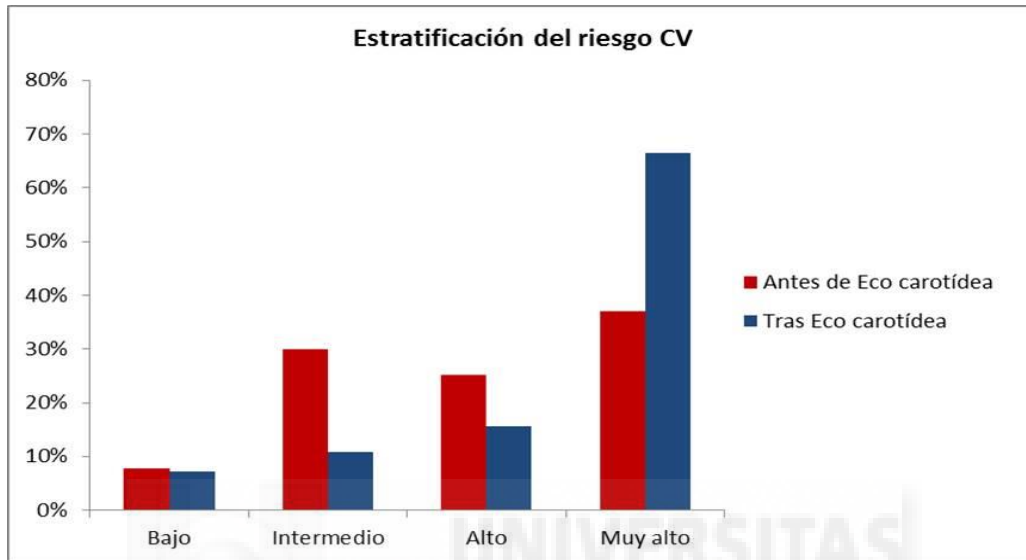
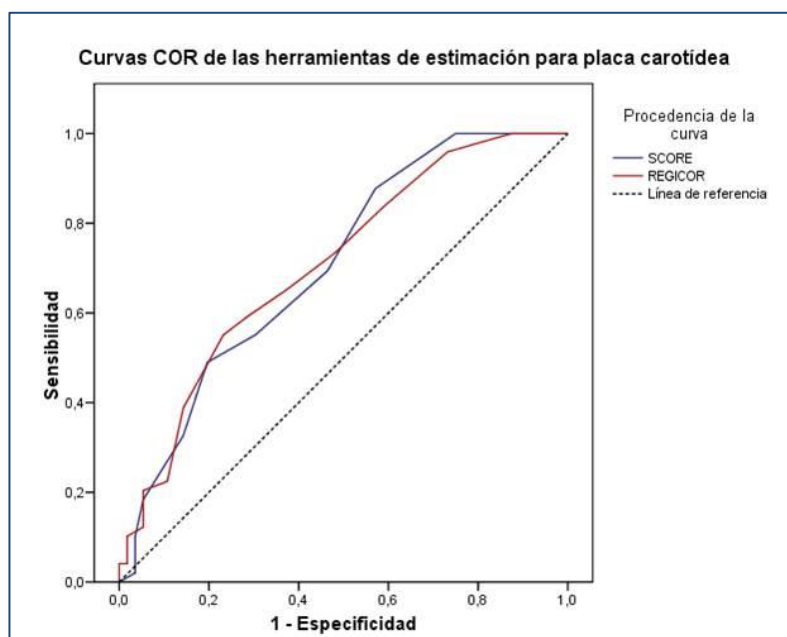


Figura 13: Gráfico de barras que representa la estratificación del riesgo cardiovascular de los pacientes con gota incluidos en el estudio. En rojo se muestra la clasificación previa a la realización de la ecografía carotídea, y en azul la clasificación resultante tras su realización.

Tabla 4. Valor diagnóstico de la herramienta SCORE para la presencia de placa.				
		<i>Eco carotídea</i>		
		Placa	No placa	
<b>SCORE</b>	(+) (alto-muy alto)	24	11	35
	(-) (bajo-moderado)	25	45	70
		49	56	105

En el caso de la herramienta REGICOR (tabla 5), ésta mostró una sensibilidad del 22,5% (IC95% 9,8-35,2%), una especificidad del 89,3% (IC95% 80,3-98,3%), un valor predictivo positivo del 64,7% (IC95% 39,1-90,4%) y un valor predictivo negativo del 56,8% (IC95% 45,9-67,7%). La Figura 14 recoge la curva COR de la herramienta REGICOR, con la cual se obtuvo un AUC de 0,707 (IC95% 0,609-0,805) de la herramienta SCORE para la presencia de placa.

Tabla 5. Valor diagnóstico de la herramienta REGICOR para la presencia de placa.				
		<i>Eco carotídea</i>		
		Placa	No placa	
<b>REGICOR</b>	(+) (alto-muy alto)	11	6	17
	(-) (bajo-moderado)	38	50	88
		49	56	105



**Figura 14. Curvas COR de las herramientas SCORE y REGICOR para la presencia de placa de ateroma carotídea.**

## 7.6. ASOCIACIÓN ENTRE CARACTERÍSTICAS DE GOTA Y HALLAZGOS ECOGRÁFICOS CAROTÍDEOS

Para este fin se recogieron las principales características de su enfermedad en aquellos pacientes a quienes se les realizó la ecografía carotídea (tabla 6). De los datos se puede destacar una corta duración de enfermedad en la mayoría de los pacientes (<5 años), con un número no elevado de ataques sufridos y que han afectado a un número bastante restringido de articulaciones. Uno de cada cinco pacientes presentó tofos en el examen físico, siendo infrecuente la presencia de tofos de gran tamaño (4 pacientes, 3,8%).

<b>Tabla 6. Características de la gota de los pacientes incluidos. Análisis bivariado de asociación con la presencia de placa de ateroma carotídea.</b>			
<i>Variable</i>	<i>n=105</i>	<i>OR (IC95%)</i>	<i>p</i>
Años desde el primer ataque	5 (1,5-13,5)	0,9 (0,9-1,0)	0,897
Nº de ataques de gota sufridos	5 (2-15)	0,9 (0,9-1,0)	0,591
Nº de articulaciones afectadas	3 (2-5)	1,0 (0,9-1,2)	0,762
Patrón de afectación al diagnóstico, n (%)			
Monoarticular	84 (80,0)	1,0 (Referencia)	0,780
Oligoarticular	16 (15,2)	1,2 (0,4-3,5)	
Poliarticular	5 (4,8)	1,8 (0,3-11,4)	
Gota tofácea, n (%)	24 (22,9)	1,2 (0,5-3,0)	0,710

Datos mostrados como mediana (p25-75) salvo especificado de forma diferente. OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%.

En el análisis de asociación con la presencia de placa de ateroma a nivel carotídeo, ninguna de las variables mostró asociación significativa en el modelo de regresión

logística (tabla 6), por lo que no se realizó ajuste posterior por factores de riesgo CV tradicionales.



## 8. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio realizado hasta la fecha que ha evaluado de forma sistemática a pacientes con nuevo diagnóstico de gota confirmado por cristales para establecer su perfil de riesgo CV, empleando para tal fin herramientas de estimación total de riesgo (SCORE, REGICOR) y técnicas de detección de arteriosclerosis subclínica (ecografía de carótidas). Mediante esta sistemática se ha encontrado que cerca del 70% de los nuevos pacientes con gota presentan un riesgo CV muy alto, lo que debería comportar estrategias de prevención optimizadas para tal nivel de riesgo. Se ha mostrado que las herramientas de estimación de riesgo disponibles no predicen de forma precisa la presencia de placa de ateroma carotídea (por tanto, de muy alto riesgo CV) en pacientes con gota. Por otro lado se ha encontrado que más de un tercio de los pacientes presentan además factores de riesgo CV que no habían sido diagnosticados hasta la fecha. En esta muestra de pacientes incidentes no se ha encontrado asociación entre las características de la gota y la presencia de placa de ateroma carotídea.

En este trabajo se realizará una discusión detallada de los resultados obtenidos por cada objetivo específico del mismo.



## 8.1 RELEVANCIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN GOTA

La gota es la forma de artritis más común en el mundo desarrollado, estimándose que la padecen aproximadamente 3 millones de adultos en Estados Unidos (121). En España supone un motivo de consulta frecuente en consultas tanto de atención primaria como reumatología, aunque no disponemos de datos a nivel poblacional. Junto con la repercusión articular y de la calidad de vida que conlleva (122), se ha comprobado que el índice de mortalidad se duplica en comparación con la población general, siendo este exceso de mortalidad debido mayoritariamente a un aumento de la mortalidad por enfermedad CV (72). Dado que la enfermedad CV es en gran medida prevenible, establecer medidas preventivas en pacientes con gota parece pues imperativo. Sin embargo, no es suficiente con iniciar estas medidas, sino que deben ser adaptadas al riesgo CV de cada paciente. Cierto es que para factores como la tensión arterial o el sobrepeso las recomendaciones son idénticas para todos los grupos (TA<140/90mmHg, IMC<25kg/m<sup>2</sup>), pero en el caso del control lipídico los objetivos varían: desde intentar reducir los niveles de LDL a por debajo de 115 mg/dL en pacientes con riesgo intermedio, a establecer el objetivo de al menos 70 mg/dL en aquellos con riesgo muy alto (95). Este diferente objetivo terapéutico hace pues imprescindible una estimación precisa del riesgo CV que presenta un paciente.

El manejo será similar al de población general: si bien son escasos los estudios de prevención CV específicamente dirigidos a población reumática en general y gotosa en particular, no hay datos que hagan pensar en una respuesta diferente a los tratamientos. Sin embargo, como hemos comentado es preciso en estos pacientes

controlar la actividad de la enfermedad inflamatoria de base para optimizar la prevención CV. En pacientes con artritis crónicas existen datos acerca del efecto beneficioso a nivel CV del tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de evolución (123) o con fármacos biológicos (110, 123, 124). Dichos tratamientos se asocian a cambios en el perfil lipídico y en la función macrofágica que suponen una reversión del status proaterogénico asociado al estado inflamatorio (125).

Por tanto, de forma similar a lo que ocurre en otras enfermedades inflamatorias crónicas, el manejo adecuado de la gota debería conllevar una reducción del riesgo CV. Los depósitos de cristales de UMS son reversibles y los cristales se disuelven si la uricemia se normaliza (126), por lo que todas las manifestaciones relacionadas con el depósito de cristales deben de desaparecer. Sin embargo, si el tratamiento reductor de uricemia es capaz de revertir el estado proaterogénico asociado a la inflamación por los cristales no ha sido aclarado. Hasta la fecha se han publicado tres estudios de base poblacional que han evaluado este objetivo: en el estudio de Chen y colaboradores (127), realizado en Taiwan, sí se ha encontrado una clara reducción de la mortalidad global y la mortalidad CV en aquellos pacientes que recibían hipouricemiantes, mientras que en dos estudios, otro taiwanés (128) y uno norteamericano (129) los autores no vieron tales diferencias. Un aspecto esencial a tener en cuenta es que en todos los casos se trata de estudios poblacionales en práctica clínica; son numerosos los trabajos que siguen mostrando que el manejo de la gota es claramente subóptimo (130), por infradosificación de los fármacos (131), mala adherencia al tratamiento (132) y otros motivos. Por tanto, estos datos deben ser corroborados en estudios de

intervención. Sin embargo, teniendo en cuenta la relación entre los cristales de UMS y la inflamación y los datos de otras enfermedades inflamatorias crónicas, parece pues plausible que el adecuado manejo de la gota tenga como resultado adicional una mejoría en el perfil de riesgo CV. En aquellos pacientes con alto riesgo de presentar enfermedad CV o que ya la han sufrido, puede ser aconsejable intentar acelerar la disolución de los cristales estableciendo un objetivo de uricemia más estricto (133).

## **8.2. FRECUENCIA DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN GOTA.**

*Objetivo 1: Estimar la prevalencia de enfermedad CV al diagnóstico de gota así como de los factores de riesgo CV tradicionales.*

*Objetivo 2: Estimar qué porcentaje de factores de riesgo CV no son previamente conocidos o diagnosticados en el momento del diagnóstico de gota.*

En esta serie de casos se ha objetivado una elevada prevalencia de factores de riesgo CV a la inclusión en el estudio. La tabla 7 muestra una comparativa de estos resultados con otros trabajos publicados en la última década. Destaca la existencia de significativas variaciones en las prevalencias de factores de riesgo CV y de enfermedad CV entre los diferentes estudios y el presente trabajo. Cuestiones de tipo metodológico como la selección de la muestra, la definición de las variables o el procedimiento de recogida de datos, así como cuestiones relacionadas con diferencias étnicas (134) posiblemente expliquen estas discrepancias. En cualquier caso, resulta evidente que los

pacientes con gota presentan una elevada prevalencia de factores de riesgo CV tradicionales.

A nivel nacional únicamente disponemos de un estudio que haya evaluado la presencia de comorbilidades en pacientes con gota: el estudio GEMA (130). Para su realización se revisaron las historias clínicas de pacientes atendidos en consultas de 41 unidades de Reumatología. Como se puede observar en la tabla 7, los pacientes incluidos en el presente estudio presentan una frecuencia similar en factores de riesgo CV tradicionales, salvo una mayor prevalencia de insuficiencia renal en comparación con el estudio GEMA (25,8% frente a 11,0%). En el estudio GEMA no se registró la presencia de enfermedad CV por lo que no podemos comparar con la presente muestra; sin embargo, los presentes datos de enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca son muy similares a los de los diferentes estudios comparados en la tabla.

En el presente estudio se han incluido nuevos pacientes atendidos por gota, mientras que en los estudios previos se incluyen pacientes con tiempos variables de diagnóstico, lo que puede contribuir a la disparidad de los resultados. Recientemente se ha publicado un trabajo que revisa la prevalencia de comorbilidades al diagnóstico de gota (138). Los autores realizan un análisis de la base de datos CPRD (*Clinical Practice Research Data-link*), que incluye datos de aproximadamente 12 millones de personas en el Reino Unido. La comparativa de los resultados se muestra en la tabla 8.

**Tabla 7. Comparación de la prevalencia de comorbilidades entre el presente estudio y trabajos publicados en la última década.**

	<i>Presente estudio</i>	<i>Zhu (34)</i>	<i>Richette (135)</i>	<i>Annemans (136)</i>	<i>Primatesta (137)</i>	<i>Pérez-Ruiz (130)</i>
<i>Población y metodología</i>	Hospitalaria, entrevista clínica	Población general, encuesta NHANES (EEUU)	Atención primaria y hospitalaria, revisión de historias clínicas (Francia)	Atención primaria y hospitalaria, análisis de base de datos (R. Unido y Alemania)	No especificada, base de datos poblacional (EEUU)	Hospitalaria, revisión de historias clínicas (España)
<i>N</i>	167	5707	2763	7443 / 4006	177637	803
<i>HTA</i>	67,1%	73,9%	68%	17,5/18,5%	36,1%	62,1%
<i>DM</i>	23,4%	25,7%	25%	8,3/25,9%	15,1%	18,9%
<i>DLP</i>	50,9%	ND	75%	ND	27,0%	61,4%
<i>Obesidad</i>	40,9%	53,3%	39%	27,7/13,3%	ND	43,0%
<i>Insuficiencia renal</i>	26,3%	71,1%	9%	9,5/4,8%	3,2%	11,0%
<i>Cardiopatía isquémica</i>	13,2%	14,4%	10%	7,4/5,8%	10,2%	ND
<i>Insuficiencia cardíaca</i>	6,0%	11,2%	7%	7,1/10,8%	4,2%	ND
<i>Ictus</i>	6,0%	10,4%	ND	ND	2,8%	ND
<i>Enfermedad arterial periférica</i>	9,0%	ND	ND	ND	3,5%	ND

HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipemia; IMC: índice de masa corporal; ND: no disponible.

**Tabla 8. Prevalencia de comorbilidades al diagnóstico de gota.**

	<i>Presente estudio</i>	<i>Kuo (138)</i>
<i>Población y metodología</i>	Hospitalaria, entrevista clínica	Población general, análisis de base de datos CPRD (R. Unido)
<i>N</i>	167	39111
<i>HTA</i>	66,3%	34,8%
<i>DM</i>	23,3%	8,4%
<i>DM con complicaciones</i>	8,4%	1,3%
<i>DLP</i>	50,9%	10,1%
<i>Obesidad</i>	39,3%	31,2%
<i>Insuficiencia renal</i>	25,8%	3,1% <sup>a</sup>
<i>Cardiopatía isquémica</i>	12,2%	5,5%
<i>Insuficiencia cardíaca</i>	6,4%	8,5%
<i>Ictus</i>	6,4%	6,0%
<i>Enfermedad arterial periférica</i>	9,6%	3,9%

<sup>a</sup>codificado como “renal diseases” en la base de datos. CPRD: Clinical Practice Research Data-link; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipemia; IMC: índice de masa corporal;

Aquí si encontramos diferencias significativas con los datos del presente estudio, presentando los pacientes del estudio de Kuo y colaboradores una menor prevalencia de factores de riesgo CV y de enfermedad CV al diagnóstico. Una explicación a este hecho puede estar en la selección de la muestra: en el presente estudio se trata de pacientes que consultan en un servicio de reumatología, mientras que en el estudio de Kuo son datos médicos de población general, donde se incluirán también los pacientes

atendidos únicamente por atención primaria, los cuales pueden presentar una menor prevalencia de comorbilidades. En nuestro caso, los pacientes no podían haber sido tratados antes por reumatología, pero sí por atención primaria. Por tanto, podría haber diferencias en la duración de la enfermedad entre ambos trabajos que expliquen las diferencias, pero esto no es posible comprobarlo: en el presente estudio se obtuvo el tiempo desde el primer ataque de gota por entrevista con los pacientes, pero en el estudio de Kuo la fecha índice es la de codificación de gota en la base de datos (los pacientes podrían haber presentado ataques antes de buscar atención médica, como ocurre frecuentemente).

Otro aspecto a destacar del presente estudio es la búsqueda activa de factores de riesgo CV no diagnosticados en el momento de la inclusión de los pacientes. Este hecho no se había evaluado previamente en pacientes con gota, pero sí en otros grupos poblacionales, muchos de ellos en ámbito ocupacional (139, 140). Se ha encontrado que el 30% de sujetos presentaba hiperlipemia, casi un 10% hipertensión arterial y casi el 5% diabetes mellitus. Estos datos indican que la carga de factores de riesgo CV de los pacientes con gota es aún mayor de lo diagnosticado, por lo que parece aconsejable la comprobación de cifras tensionales y niveles glucídicos y lipídicos al diagnóstico de la enfermedad.

### 8.3 ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN GOTA

*Objetivo 4: Estimar el porcentaje de pacientes con datos de arteriosclerosis subclínica, esto es, con presencia de placas de ateroma en la ecografía carotídea.*

Hasta la fecha sólo un estudio había estudiado la presencia de placas de ateroma carotídea en pacientes con gota (120). En este estudio los autores compararon pacientes con gota, artritis reumatoide e hiperuricemia asintomática. Encontraron una prevalencia de placa de ateroma en gota del 29,1%, siendo superior a los pacientes con artritis reumatoide (12%) y con hiperuricemia (8,8%). Nosotros hemos detectado una prevalencia de placa carotídea del 46,5%, siendo superior a la del estudio de Çukurova y cols. Ambos estudios están realizados en atención especializada, pero en el estudio de Çukurova no se indica cómo fueron diagnosticados los pacientes. Nosotros hemos exigido el diagnóstico basado en la identificación de cristales al ser el *gold standard* para esta enfermedad (1), mientras que otras formas de diagnóstico pueden conllevar una clasificación errónea de los pacientes (141). Tampoco si eran casos incidentes o ya se encontraban en seguimiento, lo que podría repercutir en su riesgo CV como hemos comentado en la sección anterior. En cualquier caso ambos estudios sugieren una presencia significativa de arteriosclerosis subclínica en pacientes con gota. Un dato a señalar del estudio de Çukurova es que sí encuentran una asociación entre la presencia de tofos y la presencia de placas de ateroma, mientras que en nuestra muestra no ha sido así.



No existen estudios de ámbito poblacional en España que hayan evaluado la prevalencia de placa de ateroma carotídea, pero disponemos de datos de diversas cohortes libres de enfermedad CV. En el estudio PESA, realizado en empleados de banca de mediana edad, se encontró placa en el 31% de los sujetos evaluados (106), mientras que en el estudio de Coll y colaboradores (142), en voluntarios sanos con riesgo CV bajo o moderado, dicha prevalencia fue del 25,1%. Por tanto, la prevalencia de placa de ateroma en pacientes con gota parece superior a la población general, de forma paralela a la mayor incidencia de enfermedad CV en estos pacientes, y se equipara con la de pacientes con otras enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide (cerca del 49% (107)), la psoriasis (56% (108)) o el lupus eritematoso sistémico (37% (143)).

En este estudio se ha realizado el cribado de arteriosclerosis subclínica mediante la ecografía carotídea. Como se ha comentado en la Introducción, hay otras técnicas de imagen disponibles para tal fin, como la detección de calcificación coronaria por TAC, de ateromatosis por RM coronaria o la afectación vascular periférica mediante el índice tobillo-brazo. Aquí se empleó la ecografía carotídea por su accesibilidad y eficiencia, la no utilización de radiación ionizante, y por la formación del autor en esta técnica. Hasta la fecha no se han publicado estudios que evalúen otras técnicas de detección de arteriosclerosis subclínica en pacientes con gota. En población reumática se ha comprobado que la ecografía carotídea es más sensible que la TAC coronaria para detectar arteriosclerosis subclínica (144). Sí se ha comprobado que los pacientes con gota (sobre todo aquellos con gota tofácea) presentan con mayor frecuencia datos de

disfunción diastólica y sistólica subclínica en la ecocardiografía (145), sugerente de enfermedad CV preclínica y en probable relación con la inflamación persistente.

#### **8.4 VALOR DE LAS HERRAMIENTAS DE ESTIMACIÓN DE RIESGO EN GOTA**

*Objetivo 3: Estimar el riesgo CV de los pacientes recién diagnosticados de gota mediante las herramientas SCORE y REGICOR.*

*Objetivo 5: Analizar la capacidad discriminativa de las herramientas SCORE y REGICOR en rangos por debajo de muy alto para la detección de pacientes con arteriosclerosis subclínica (placa de ateroma carotídea).*

Los resultados del presente estudio muestran que ambas herramientas de estimación de riesgo estudiadas (SCORE y REGICOR) no predicen de forma precisa la afectación arteriosclerótica subclínica en pacientes con gota. El riesgo CV estimado de la muestra (tras excluir pacientes con enfermedad CV establecida) mediante ambas herramientas fue predominantemente intermedio, pero posteriormente un 46% de los pacientes presentó placa de ateroma en carótida y más de la mitad fueron reclasificados a un nivel superior de riesgo. Además, las AUC para ambas herramientas fueron de 0,725 para el SCORE y de 0,702 para el REGICOR, lo que confirma esa moderada capacidad predictiva.

Aunque no han sido formalmente comparados, se recomienda el uso de herramientas de estimación de riesgo en práctica clínica por evaluar de forma sistemática los principales factores de riesgo CV, en lugar de dejarlo al manejo libre del médico que atiende al paciente (se podría decir que se protocoliza la evaluación CV). Sin embargo, son conocidos los problemas de precisión en la estimación de riesgo en población de bajo-moderado riesgo (como mujeres o población joven), y esto se ha corroborado tanto en población general (106, 142) como reumática (107). En pacientes con artritis reumatoide diversos modelos de riesgo actuales infra o sobrestiman su riesgo CV (98). Sin embargo, el valor de estas herramientas en pacientes con gota no había sido valorado hasta ahora. En el presente estudio realizado en gota de nuevo diagnóstico, las herramientas SCORE y REGICOR clasificaron de forma incorrecta a más de la mitad de los pacientes, sobre todo a expensas de infraestimar el riesgo. Encontramos valores de sensibilidad y de valor predictivo negativo bajos, con especificidad y valor predictivo positivo llamativamente elevados, lo que explica la infraestimación que conllevan. Estos resultados no apoyan su uso como herramienta de cribado de alto riesgo CV en estos pacientes. Para el cribado de enfermedades de riesgo mortal, de hecho, es preferible identificar una técnica de evaluación de que sea muy sensible, para posteriormente aplicar otra más específica que confirmaría el resultado (146).

Una explicación para la infraestimación del riesgo CV de estas herramientas en pacientes reumáticos es no incluir la carga inflamatoria como factores de riesgo CV. El SCORE y el REGICOR no incluyen estos parámetros en su estimación. Otras herramientas la cubren parcialmente: el índice de Reynolds (147) incluye la proteína C

reactiva de alta sensibilidad (como se ha comentado, un factor de riesgo CV independiente (55)), mientras que el QRISK-2 (148) incluye el padecer artritis reumatoide como factor. Como se ha comentado en el párrafo anterior, estos índices tampoco parecen predecir de forma precisa la enfermedad CV en pacientes con artritis (98). Factores como la duración o la extensión de la enfermedad o el tratamiento recibido, que son especialmente relevantes en la aparición de la arteriosclerosis, no son cubiertos por las herramientas de estimación de riesgo. EULAR introdujo un factor corrector para pacientes con artritis reumatoide (149), pero también fue insuficiente para clasificar adecuadamente a los pacientes. Actualmente se encuentran en desarrollo nuevas herramientas para tratar de estimar de forma más precisa el riesgo CV de los pacientes con artritis crónicas (150).

## **8.5 IMPACTO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA GOTA EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

*Objetivo 6: Analizar la asociación entre la presencia de placa de ateroma carotídea y características clínicas de la gota.*

En el presente estudio no se ha encontrado asociación entre diversas variables secundarias relacionadas con la gota y la presencia de placa de ateroma en la ecografía carotídea. Existe un exceso de morbimortalidad CV en pacientes con gota no explicado de forma completa por la presencia de factores de riesgo CV (151), atribuido a la inflamación subclínica persistente asociada al depósito de cristales de UMS. Es cierto

que el estado de hiperuricemia se asocia a su vez con la génesis de HTA y estrés oxidativo, pero si los sujetos con hiperuricemia asintomática presentan un riesgo CV independiente o no sigue siendo un tema de discusión (36). La carga inflamatoria en gota se relaciona con la magnitud y extensión del depósito de cristales, por lo que pacientes con mayor estado inflamatorio deberían asociar un peor riesgo CV. Actualmente no se dispone de técnicas de evaluación precisa del depósito de cristales de UMS; herramientas como la ecografía o la TAC de doble energía se muestran muy específicas para detectar depósito de cristales (152), pero su menor sensibilidad limita su detección en pacientes con baja magnitud de depósito. Al carecer de estas técnicas es necesario recurrir a marcadores subrogados de la magnitud del depósito.

Para este estudio se ha considerado la duración de la enfermedad (medida como tiempo desde el primer ataque), el número de ataques presentados, el número de articulaciones afectadas, el patrón articular que llevó al diagnóstico y la presencia de tofos como marcadores subrogados. A mayor tiempo desde el primer ataque mayor duración del depósito de cristales y por tanto, mayor tiempo de inflamación persistente. El número de ataques está también relacionado con la magnitud del depósito, pero en menor medida en gota de menor duración, cuando los ataques son más esporádicos; en pacientes con gota de larga duración los ataques se vuelven frecuentes, incluso pudiendo presentar inflamación clínica persistente (1). El número de articulaciones afectadas también se relaciona con la magnitud ya que habrá cristales de UMS en el líquido sinovial de cada articulación inflamada (153). Por el mismo motivo, un debut poliarticular implicará mayor extensión del depósito de cristales.

Clínicamente la forma más evidente de valorar la magnitud de depósito es según la presencia de tofos, que están formados por grandes agregados de cristales circundados por una intensa reacción inflamatoria granulomatosa. Implican un extenso depósito de cristales y son considerados como una forma evolucionada de la enfermedad - incluso algunos autores los utilizan para hablar de gota grave o refractaria (154, 155).

Sin embargo, el presente trabajo no ha encontrado relación entre estos marcadores subrogados de extensión de depósito y la presencia de arteriosclerosis subclínica en la ecografía. Otros trabajos sí han encontrado relación con la enfermedad CV, especialmente en el caso de los tofos, que se han asociado a la presencia de placas de ateroma en carótida (120), a un mayor riesgo de presentar un infarto de miocardio más grave (92) y a una mayor mortalidad (70). El tamaño muestral puede ser insuficiente para encontrar diferencias por grupos. Sin embargo, un trabajo reciente muestra que, si bien la presencia de gota tofácea se comporta como un potente factor de riesgo CV, no parece presentar más placas de ateroma carotídeas en comparación con pacientes gotosos sin tofos (156). En el presente estudio se han seleccionado casos nuevos de gota, con enfermedad de corta duración predominante (la mediana de tiempo desde el primer ataque fue de 4 años). Aunque uno de cada cinco pacientes evaluados por ecografía presentaba tofos, esa corta duración de enfermedad probablemente hace que el impacto de la gota en el perfil CV de estos pacientes sea menor. En cualquier caso, el haber demostrado que al diagnóstico el riesgo CV mayoritario de estos pacientes sea muy alto hace muy recomendable al mismo tiempo conseguir una

disolución rápida de estos cristales (y por tanto, la curación de la gota (24)) para evitar el efecto perjudicial de estos en un riesgo CV ya de por sí elevado (133).

## **8.6. APLICACIÓN PRÁCTICA Y GENERALIZACIÓN DE LOS RESULTADOS**

Este estudio ha conseguido una caracterización más precisa desde el punto de vista CV de los pacientes con nuevo diagnóstico de gota, gracias a la aplicación de una evaluación sistemática que incluía herramientas de estimación de riesgo (SCORE y REGICOR) y un método de identificación de arteriosclerosis subclínica (hallazgo de placa carotídea o engrosamiento del CIM mediante ecografía). Una caracterización más precisa desde el punto de vista CV permite optimizar las estrategias de prevención de enfermedad CV en estos pacientes, y así reducir el impacto negativo que presentan las enfermedades CV en los pacientes con gota.

Como se ha comentado aquí se han seleccionado pacientes con nuevo diagnóstico de gota. Si bien este estudio debería ser replicado en todo paciente con gota independientemente de la duración del seguimiento, no parece haber nada que indique que el resultado vaya a ser diferente y que estos pacientes no se beneficien de esta estrategia de evaluación CV.

## 8.7. FORTALEZAS

- El diagnóstico de gota ha sido realizado por visualización de cristales de UMS en todos los pacientes incluidos, técnica diagnóstica *gold standard* para esta enfermedad. Esto asegura que todos los pacientes incluidos presentan gota de forma inequívoca, y contrasta con otros estudios de ámbito poblacional donde el diagnóstico se realiza por el cuadro clínico compatible, por el registro del código correspondiente de gota (e.j. de la Clasificación Internacional de Enfermedades) o porque el paciente refiere que padece gota o está registrado el diagnóstico en la historia clínica. Estas formas de diagnóstico clínico son imprecisas (141, 157), en especial si se tiene en cuenta que, desafortunadamente, en práctica clínica habitual sigue siendo poco empleado el diagnóstico por cristales (130), a pesar de su rapidez, fiabilidad y sencillez (158).
- Se ha llevado a cabo una evaluación CV sistemática objetiva (Figura 8) que puede ser fácilmente reproducible por otros autores para replicar los resultados en poblaciones diferentes, o para su aplicación en práctica clínica.

## 8.8. LIMITACIONES

- Únicamente se han incluido pacientes con gota que han consultado por este motivo y han sido derivados a Reumatología, bien sea desde Atención Primaria, servicios de Urgencias, otros especialistas o por haber presentado episodios intercurrentes durante un ingreso hospitalario. Por tanto, no se han incluido pacientes con



ataques de gota esporádicos que se automanejan en domicilio o que son tratados exclusivamente en Atención Primaria, donde radica un porcentaje significativo de pacientes con gota (159); este subgrupo podría ser más joven y presentar una menor frecuencia de enfermedad tofácea y menor tasa de comorbilidades y riesgo CV, por lo que los resultados de este trabajo deberían ser replicados en esta población.

- El reclutamiento de los pacientes se ha realizado de forma consecutiva, sin llevar a cabo un proceso de muestreo aleatorio. Aunque esta forma de reclutamiento tiende a seleccionar los casos más graves, se ha realizado un esfuerzo de búsqueda activa de casos durante el período de estudio para evitar perder pacientes atendidos en consultas que cumplieren los criterios de inclusión, y así minimizar la posibilidad de sesgo en la selección.
- Este estudio se ha realizado en un único centro, lo que puede suponer un sesgo de selección al evaluar una única población. En un futuro se prevé la extensión del mismo a otros centros para comprobar la comparabilidad de estos resultados con otras muestras de pacientes.
- La persona que realizó las evaluaciones ecográficas carotídeas era conocedor de las características clínicas de los pacientes. Sin embargo, las variables ecográficas registradas son muy objetivas y están protocolizadas (119), lo que minimiza la carencia de enmascaramiento del observador.
- La ausencia de grupo control podría dificultar la valoración de los resultados del estudio. A pesar de este hecho, hemos podido comparar los presentes resultados

con diversos estudios publicados acerca de prevalencia de factores de riesgo CV y comorbilidades CV en gota (incluso en gota incidente), así como con estudios de placa de ateroma carotídea. Sin embargo, cierto es que este es el primer estudio en pacientes con gota incidente que evalúa el perfil CV incluyendo herramientas de estimación de riesgo y de detección de arteriosclerosis subclínica.

## 8.9 QUÉ SE PODRÍA HABER HECHO DIFERENTE EN ESTA TESIS

❖ *Evaluación ecográfica de otros lechos vasculares.* La arteriosclerosis es una condición sistémica que afecta a múltiples territorios vasculares, por lo que el estudio de una zona se correlaciona bien con la presencia de enfermedad a otro nivel. Hay trabajos recientes que consideran que la evaluación conjunta de los territorios carotídeos e iliofemorales da una idea más precisa acerca de la extensión de la enfermedad arteriosclerótica subclínica (106), por lo que se podría haber incluido en este trabajo. Sin embargo, el objeto de detectar placa de ateroma carotídea en este estudio de estratificación de riesgo CV es por su alta capacidad predictiva de eventos (160), capacidad menos aclarada para las iliofemorales.

❖ *Aplicación de otras herramientas de estimación de riesgo.* Junto a las aplicadas SCORE y REGICOR, se podría haber incluido otras herramientas extendidas como la escala de Reynolds o el QRISK-2. Aunque incluyen parámetros de inflamación (como la PCR) y no han sido estudiados en pacientes con gota,

probablemente se habrían comportado como las evaluadas en el presente estudio, como se vio en pacientes con artritis reumatoide (98).

❖ *Estudio de biomarcadores sanguíneos de riesgo cardiovascular.* Parámetros como la PCR de alta sensibilidad, la lipoproteína A o la homocisteína se han propuesto como factores de riesgo CV independientes, por lo que su determinación en los pacientes incluidos en esta muestra podría haber sido de utilidad. Sin embargo, hasta la fecha no queda clara la actitud a seguir si se encuentran elevados (ej. si es preciso reclasificar el riesgo CV), y por otro lado, la metodología seguida en este estudio tuvo como objetivo que pudiese ser aplicada en práctica clínica, por lo que finalmente no se incluyeron.

❖ *Recogida de variables de gota en todos los pacientes.* Con objeto de evaluar la asociación con la presencia de placa de ateroma carotídea, se recogieron las variables relacionadas con la gota sólo en los pacientes que acudieron a la realización de la ecografía. Podría haber sido interesante recogerlo también de los participantes con muy alto riesgo CV de base, para poder comparar la severidad de la gota entre ambos grupos. Sin embargo, un aspecto a tener en cuenta es que en pacientes con mala función renal o con cardiopatía avanzada que requiere diuréticos a alta dosis, no podríamos conocer si la hiperuricemia y la gota aparecieron previamente o tras padecer ya enfermedad CV, lo cual limitaría la interpretación de los resultados.

## 8.10 PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN FUTUROS A RAÍZ DE ESTA TESIS DOCTORAL

Los resultados del presente proyecto de tesis abren una interesante área de estudio respecto a la relación entre hiperuricemia-gota y arteriosclerosis y sus complicaciones, de alto valor para la práctica clínica. El doctorando y su grupo de investigación tienen previsto avanzar en el estudio de este campo, sobre todo en los siguientes aspectos todavía por dilucidar:

- ❖ Analizar el impacto de la presente estrategia de evaluación CV sistemática en el pronóstico de pacientes incidentes con gota.
- ❖ Evaluar otras técnicas de detección de arteriosclerosis subclínica (por ejemplo, la presencia y extensión de calcificación coronaria por TAC) en pacientes incidentes con gota, y comparar su capacidad discriminativa con la ecografía carotídea.
- ❖ Analizar la gravedad de la arteriosclerosis coronaria en pacientes con gota y cardiopatía isquémica.
- ❖ Estudiar de forma cuantitativa y cualitativa el perfil lipídico (en especial, de moléculas de HDL-colesterol) en pacientes con hiperuricemia y gota.

## 9. CONCLUSIONES

- La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular al diagnóstico de gota es elevada, especialmente hipertensión arterial, tabaquismo y dislipemia; cerca de un tercio de los pacientes presentan enfermedad cardiovascular establecida en ese momento.
- Existe un notable desconocimiento de los factores de riesgo cardiovascular en el momento del diagnóstico de la gota, especialmente con respecto a dislipemia.
- Los pacientes con gota presentan de forma mayoritaria un riesgo cardiovascular muy elevado al diagnóstico.
- Los pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida, o muy alto riesgo de base, presentaron un riesgo intermedio en las herramientas SCORE y REGICOR; sin embargo, posteriormente casi la mitad mostró datos de arteriosclerosis subclínica en la ecografía carotídea.
- Las herramientas SCORE y REGICOR mostraron una moderada capacidad discriminativa para la detección de dicha arteriosclerosis subclínica.
- Al diagnóstico de gota, no se ha encontrado asociación entre la presencia de placa de ateroma carotídea y las características propias de la enfermedad.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Pascual E, Sivera F. Gout: new advances in the diagnosis and management of an old disease. *Int J Clin Rheumatol*. 2009;4(2):203-20.
2. Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2014;40(2):155-75.
3. Elliot AJ, Cross KW, Fleming DM. Seasonality and trends in the incidence and prevalence of gout in England and Wales 1994-2007. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(11):1728-33.
4. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Schumacher HR, Jr., Saag KG. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(2):267-72.
5. Ghaemi-Oskouie F, Shi Y. The role of uric acid as an endogenous danger signal in immunity and inflammation. *Current rheumatology reports*. 2011;13(2):160-6.
6. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Current opinion in rheumatology*. 2014;26(2):186-91.
7. Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis and rheumatism*. 1972;15(2):189-92.
8. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *The American journal of medicine*. 1987;82(3):421-6.
9. Pineda C, Amezcua-Guerra LM, Solano C, Rodríguez-Henriquez P, Hernández-Díaz C, Vargas A, et al. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: an ultrasound controlled study. *Arthritis research & therapy*. 2011;13(1):R4.
10. 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 & research*. 2011;63(10):1456-62.
11. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(1):157-8.
12. Dalbeth N, House ME, Aati O, Tan P, Franklin C, Horne A, et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(5):908-11.
13. Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(9):1598-600.
14. Andrés M, Quintanilla M, Sivera F, Sánchez-Paya J, Pascual E, Vela P, Ruiz-Nodar J. Silent monosodium urate crystals deposits associate with severe coronary calcification in asymptomatic hyperuricemia: an exploratory study. *Arthritis & Rheumatology*. 2016 (en prensa)..
15. Andrés M, Quintanilla M, Sivera F, Sánchez-Payá J, Ruiz-Nodar J, Pascual E, et al. Silent monosodium urate crystals deposits in asymptomatic hyperuricemia lead to a higher need for coronary revascularization [abstract]. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2015;67(Suppl10).
16. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Are joints affected by gout also affected by osteoarthritis? *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(10):1374-7.
17. Boss GR, Seegmiller JE. Hyperuricemia and gout. Classification, complications and management. *The New England journal of medicine*. 1979;300(26):1459-68.

18. Naredo E, Uson J, Jimenez-Palop M, Martinez A, Vicente E, Brito E, et al. Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition: which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout? *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(8):1522-8.
19. 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(7):e005308.
20. Simkin PA, Bassett JE, Lee QP. Not water, but formalin, dissolves urate crystals in tophaceous tissue samples. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(12):2320-1.
21. Landewe RB, Gunther KP, Lukas C, Braun J, Combe B, Conaghan PG, et al. EULAR/EFORT recommendations for the diagnosis and initial management of patients with acute or recent onset swelling of the knee. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(1):12-9.
22. Dalbeth N, Pool B, Gamble GD, Smith T, Callon KE, McQueen FM, et al. Cellular characterization of the gouty tophus: a quantitative analysis. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(5):1549-56.
23. Linnane JW, Burry AF, Emmerson BT. Urate deposits in the renal medulla. Prevalence and associations. *Nephron*. 1981;29(5-6):216-22.
24. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(10):1312-24.
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 and rheumatism*. 2002;47(4):356-60.
26. Pascual E, Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(8):1056-8.
27. Stary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Archiv A, Pathological anatomy and histopathology*. 1992;421(4):277-90.
28. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*. 1994;90(2):775-8.
29. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464(7293):1357-61.
30. Rajamaki K, Lappalainen J, Oorni K, Valimaki 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(7):e11765.
31. Randolph GJ. Mechanisms that regulate macrophage burden in atherosclerosis. *Circulation research*. 2014;114(11):1757-71.
32. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet (London, England)*. 2005;365(9468):1415-28.
33. 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(19):2526-32.
34. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *The American journal of medicine*. 2012;125(7):679-87 e1.
35. Haller H. [Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia]. *Zeitschrift fur die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete*. 1977;32(8):124-8.
36. Baker JF, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *The American journal of medicine*. 2005;118(8):816-26.
37. Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Annals of internal medicine*. 1999;131(1):7-13.

38. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2000;283(18):2404-10.
39. 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 medicine*. 2005;2(3):e76.
40. Kivity S, Kopel E, Maor E, Abu-Bachar F, Segev S, Sidi Y, et al. Association of serum uric acid and cardiovascular disease in healthy adults. *The American journal of cardiology*. 2013;111(8):1146-51.
41. van Durme C, van Echteld IA, Falzon L, Aletaha D, van der Heijde DM, Landewe RB. Cardiovascular risk factors and comorbidities in patients with hyperuricemia and/or gout: a systematic review of the literature. *The Journal of rheumatology Supplement*. 2014;92:9-14.
42. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(2):338-46.
43. Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GB. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;69(6):1014-24.
44. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis and rheumatism*. 2008;59(12):1690-7.
45. Gandhi S, Narula N, Marshall JK, Farkouh M. Are patients with inflammatory bowel disease at increased risk of coronary artery disease? *The American journal of medicine*. 2012;125(10):956-62.
46. Van Doornum S, Bohensky M, Tacey MA, Brand CA, Sundararajan V, Wicks IP. Increased 30-day and 1-year mortality rates and lower coronary revascularisation rates following acute myocardial infarction in patients with autoimmune rheumatic disease. *Arthritis research & therapy*. 2015;17:38.
47. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(3):722-32.
48. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFalpha inhibitors and rituximab. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(2):415-21.
49. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(5):409-13.
50. 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. *American journal of epidemiology*. 1997;145(5):408-15.
51. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation*. 2001;104(16):1887-93.
52. Miller IM, Skaaby T, Ellervik C, Jemec GB. Quantifying cardiovascular disease risk factors in patients with psoriasis: a meta-analysis. *The British journal of dermatology*. 2013;169(6):1180-7.
53. 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, England)*. 2013;52(1):210-6.
54. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nature reviews Rheumatology*. 2015;11(7):390-400.



55. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103(13):1813-8.
56. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2002;347(20):1557-65.
57. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation*. 2003;108(2):161-5.
58. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(3):482-7.
59. Khan SA, Ali A, Zahran SA, Damanhoury G, Azhar E, Qadri I. Unraveling the complex relationship triad between lipids, obesity, and inflammation. *Mediators of inflammation*. 2014;2014:502749.
60. Lekkou A, Mouzaki A, Siagris D, Ravani I, Gogos CA. Serum lipid profile, cytokine production, and clinical outcome in patients with severe sepsis. *Journal of critical care*. 2014;29(5):723-7.
61. Watson WC, Buchanan KD, Dickson C. Serum cholesterol levels after myocardial infarction. *British Medical Journal*. 1963;2(5359):709-12.
62. Akgun S, Ertel NH, Mosenthal A, Oser W. Postsurgical reduction of serum lipoproteins: interleukin-6 and the acute-phase response. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1998;131(1):103-8.
63. 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, England)*. 2014;53(12):2143-54.
64. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(7):1213-8.
65. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre C, Silman AJ, et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(9):2905-12.
66. Markusse IM, Dirven L, van Groenendael JH, Han KH, Runday HK, Kerstens PJSM, et al. Mortality in a large cohort of patients with early rheumatoid arthritis that were treated-to-target for 10 years [abstract]. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2014;66(Suppl11):S359.
67. Steinberg GL. Gout and its Effect on the Cardiovascular System. *Annals of the rheumatic diseases*. 1945;4(3):51-3.
68. Hill LC. Review of Gout, 1939-1946. *Annals of the rheumatic diseases*. 1946;5(5):171-6.
69. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*. 2007;116(8):894-900.
70. Perez-Ruiz F, Martinez-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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):177-82.
71. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, Castelli WP. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *Journal of clinical epidemiology*. 1988;41(3):237-42.
72. Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(8):2688-96.

73. De Vera MA, Rahman MM, Bhole V, Kopec JA, Choi HK. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(6):1162-4.
74. Seminog OO, Goldacre MJ. Gout as a risk factor for myocardial infarction and stroke in England: evidence from record linkage studies. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013;52(12):2251-9.
75. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(4):642-7.
76. Schlesinger N, Radvanski DC, Cheng JQ, Kostis JB. Erectile Dysfunction Is Common among Patients with Gout. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(10):1893-7.
77. Chen YF, Lin HH, Lu CC, Hung CT, Lee MH, Hsu CY, et al. Gout and a Subsequent Increased Risk of Erectile Dysfunction in Men Aged 64 and Under: A Nationwide Cohort Study in Taiwan. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(10):1898-905.
78. Kuo CF, Yu KH, See LC, Chou IJ, Ko YS, Chang HC, et al. Risk of myocardial infarction among patients with gout: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013;52(1):111-7.
79. Pascual E. Persistence of monosodium urate crystals and low-grade inflammation in the synovial fluid of patients with untreated gout. *Arthritis and rheumatism*. 1991;34(2):141-5.
80. Scanu A, Oliviero F, Ramonda R, Frallonardo P, Dayer JM, Punzi L. Cytokine levels in human synovial fluid during the different stages of acute gout: role of transforming growth factor beta1 in the resolution phase. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(4):621-4.
81. Schauer C, Janko C, Munoz LE, Zhao Y, Kienhofer D, Frey B, et al. Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. *Nature medicine*. 2014;20(5):511-7.
82. Gallucci S, Lolkema M, Matzinger P. Natural adjuvants: endogenous activators of dendritic cells. *Nature medicine*. 1999;5(11):1249-55.
83. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237-41.
84. Rock KL, Kataoka H, Lai JJ. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nature reviews Rheumatology*. 2013;9(1):13-23.
85. Busso N, So A. Microcrystals as DAMPs and their role in joint inflammation. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012;51(7):1154-60.
86. Sandanger O, Ranheim T, Vinge LE, Bliksoen M, Alfsnes K, Finsen AV, et al. The NLRP3 inflammasome is up-regulated in cardiac fibroblasts and mediates myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovascular research*. 2013;99(1):164-74.
87. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *The New England journal of medicine*. 2008;359(17):1811-21.
88. Singh JA. When gout goes to the heart: does gout equal a cardiovascular disease risk factor? *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(4):631-4.
89. Shiozawa A, Cloutier M, Heroux J, Guerin A, Wu EQ, Jackson R. Real-world treatment patterns of gout patients treated with colchicine or other common treatments for gout in acute care settings: a retrospective chart review study. *Current medical research and opinion*. 2015;31(8):1611-20.
90. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;342:c7086.
91. Nakayama DA, Barthelemy C, Carrera G, Lightfoot RW, Jr., Wortmann RL. Tophaceous gout: a clinical and radiographic assessment. *Arthritis and rheumatism*. 1984;27(4):468-71.
92. Chen SY, Chen CL, Shen ML. Severity of gouty arthritis is associated with Q-wave myocardial infarction: a large-scale, cross-sectional study. *Clinical rheumatology*. 2007;26(3):308-13.

93. 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. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2009;16(3):333-50.
94. Rayner M, Allender S, Scarborough P, British Heart Foundation Health Promotion Research G. Cardiovascular disease in Europe. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2009;16 Suppl 2:S43-7.
95. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. 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). *European heart journal*. 2012;33(13):1635-701.
96. O'Kelly S, Ryden L. The political power of heart doctors: with the European Heart Health Charter towards a European policy on cardiovascular disease. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2009;16 Suppl 2:S58-60.
97. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European heart journal*. 2003;24(11):987-1003.
98. Arts EE, Popa C, Den Broeder AA, Semb AG, Toms T, Kitas GD, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(4):668-74.
99. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15(4):827-32.
100. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *Jama*. 1993;270(4):465-9.
101. Miao C, Chen S, Macedo R, Lai S, Liu K, Li D, et al. Positive remodeling of the coronary arteries detected by magnetic resonance imaging in an asymptomatic population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(18):1708-15.
102. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. The New England journal of medicine*. 1999;340(1):14-22.
103. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal*. 2011;32(14):1769-818.
104. Kadoglou NP, Sailer N, Moumtzouoglou A, Kapelouzou A, Gerasimidis T, Liapis CD. Aggressive lipid-lowering is more effective than moderate lipid-lowering treatment in carotid plaque stabilization. *Journal of vascular surgery*. 2010;51(1):114-21.
105. Postley JE, Luo Y, Wong ND, Gardin JM. Identification by Ultrasound Evaluation of the Carotid and Femoral Arteries of High-Risk Subjects Missed by Three Validated Cardiovascular Disease Risk Algorithms. *The American journal of cardiology*. 2015;116(10):1617-23.
106. Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, Ibanez B, Lopez-Melgar B, Laclaustra M, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical

Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*. 2015;131(24):2104-13.

107. Corrales A, Gonzalez-Juanatey C, Peiro ME, Blanco R, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(4):722-7.

108. Eder L, Chandran V, Gladman DD. The Framingham Risk Score underestimates the extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(11):1990-6.

109. Rollefstad S, Ikdahl E, Hisdal J, Olsen IC, Holme I, Hammer HB, et al. Rosuvastatin-Induced Carotid Plaque Regression in Patients With Inflammatory Joint Diseases: The Rosuvastatin in Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis and Other Inflammatory Joint Diseases Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2015;67(7):1718-28.

110. del Rincon I, Polak JF, O'Leary DH, Battafarano DF, Erikson JM, Restrepo JF, et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(6):1118-23.

111. American Diabetes A. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes care*. 2015;38 Suppl:S8-S16.

112. Millan J, Pinto X, Munoz A, Zuniga M, Rubies-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vascular health and risk management*. 2009;5:757-65.

113. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12.

114. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organization technical report series*. 1995;854:1-452.

115. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. [Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function]. *Revista espanola de cardiologia*. 2003;56(3):253-61.

116. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(10):1791-6.

117. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. [Calibrating the SCORE cardiovascular risk chart for use in Spain]. *Revista espanola de cardiologia*. 2007;60(5):476-85.

118. Marrugat J, Vila J, Baena-Diez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. [Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study]. *Revista espanola de cardiologia*. 2011;64(5):385-94.

119. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2012;34(4):290-6.

120. Cukurova S, Pamuk ON, Unlu E, Pamuk GE, Cakir N. Subclinical atherosclerosis in gouty arthritis patients: a comparative study. *Rheumatology international*. 2012;32(6):1769-73.

121. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(1):26-35.

122. Becker MA, Schumacher HR, Benjamin KL, Gorevic P, Greenwald M, Fessel J, et al. Quality of life and disability in patients with treatment-failure gout. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(5):1041-8.

123. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(3):480-9.
124. Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, Gomez-Acebo I, Testa A, Garcia-Porrúa C, et al. Anti-TNF-alpha-adalimumab therapy is associated with persistent improvement of endothelial function without progression of carotid intima-media wall thickness in patients with rheumatoid arthritis refractory to conventional therapy. *Mediators of inflammation*. 2012;2012:674265.
125. Ronda N, Greco D, Adorni MP, Zimetti F, Favari E, Hjeltnes G, et al. Newly identified antiatherosclerotic activity of methotrexate and adalimumab: complementary effects on lipoprotein function and macrophage cholesterol metabolism. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2015;67(5):1155-64.
126. Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M, Beutler A, Rull M, Eisner E, et al. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? *The Journal of rheumatology*. 2001;28(3):577-80.
127. Chen JH, Lan JL, Cheng CF, Liang WM, Lin HY, Tsay GJ, et al. Effect of Urate-lowering Therapy on the Risk of Cardiovascular Disease and All-cause Mortality in Patients with Gout: A Case-matched Cohort Study. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(9):1694-701.
128. Kok VC, Horng JT, Chang WS, Hong YF, Chang TH. Allopurinol therapy in gout patients does not associate with beneficial cardiovascular outcomes: a population-based matched-cohort study. *PloS one*. 2014;9(6):e99102.
129. Kim SC, Schneeweiss S, Choudhry N, Liu J, Glynn RJ, Solomon DH. Effects of xanthine oxidase inhibitors on cardiovascular disease in patients with gout: a cohort study. *The American journal of medicine*. 2015;128(6):653 e7- e16.
130. Perez-Ruiz F, Carmona L, Yébenes MJ, Pascual E, de Miguel E, Urena I, et al. An audit of the variability of diagnosis and management of gout in the rheumatology setting: the gout evaluation and management study. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2011;17(7):349-55.
131. Sarawate CA, Brewer KK, Yang W, Patel PA, Schumacher HR, Saag KG, et al. Gout medication treatment patterns and adherence to standards of care from a managed care perspective. *Mayo Clinic proceedings*. 2006;81(7):925-34.
132. De Vera MA, Marcotte G, Rai S, Galo JS, Bhole V. Medication adherence in gout: a systematic review. *Arthritis care & research*. 2014;66(10):1551-9.
133. Pascual E, Andres M, Vela P. Gout treatment: should we aim for rapid crystal dissolution? *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(5):635-7.
134. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nature reviews Rheumatology*. 2015.
135. Richette P, Clerson P, Perissin L, Flipo RM, Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):142-7.
136. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, Bonnemaire M, Malier V, Gilbert T, et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(7):960-6.
137. Primates P, Plana E, Rothenbacher D. Gout treatment and comorbidities: a retrospective cohort study in a large US managed care population. *BMC musculoskeletal disorders*. 2011;12:103.
138. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014. Epub 2014/11/16.

139. Siu SC, Wong KW, Lee KF, Lo YY, Wong CK, Chan AK, et al. Prevalence of undiagnosed diabetes mellitus and cardiovascular risk factors in Hong Kong professional drivers. *Diabetes research and clinical practice*. 2012;96(1):60-7.
140. Gray BJ, Bracken RM, Turner D, Morgan K, Mellalieu SD, Thomas M, et al. Prevalence of undiagnosed cardiovascular risk factors and 10-year CVD risk in male steel industry workers. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*. 2014;56(5):535-9.
141. Malik A, Schumacher HR, Dinnella JE, Clayburne GM. Clinical diagnostic criteria for gout: comparison with the gold standard of synovial fluid crystal analysis. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2009;15(1):22-4.
142. Coll B, Betriu A, Feinstein SB, Valdivielso JM, Zamorano JL, Fernandez E. The role of carotid ultrasound in assessing carotid atherosclerosis in individuals at low-to-intermediate cardiovascular risk. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2013;66(12):929-34.
143. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *The New England journal of medicine*. 2003;349(25):2399-406.
144. Corrales A, Parra JA, Gonzalez-Juanatey C, Rueda-Gotor J, Blanco R, Llorca J, et al. Cardiovascular risk stratification in rheumatic diseases: carotid ultrasound is more sensitive than Coronary Artery Calcification Score to detect subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(11):1764-70.
145. Pan KL, Lin JC, Lin CL, Chen MC, Chang ST, Chung CM, et al. Impact of gout on left atrial function: a prospective speckle-tracking echocardiographic study. *PloS one*. 2014;9(9):e108357.
146. Irala Estévez J, Martínez González M. Epidemiología clínica. Diagnóstico precoz. In: Irala Estévez J, Martínez González M, Seguí Gómez M, editors. *Epidemiología Aplicada*. Barcelona: Ariel Ciencias Médicas.; 2003. p. 371-408.
147. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *Jama*. 2007;297(6):611-9.
148. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;336(7659):1475-82.
149. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(2):325-31.
150. Arts E. A transatlantic cardiovascular risk calculator for rheumatoid arthritis (ATACC-RA) [abstract] *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(Suppl2):123-4.
151. Andres M, Sivera F, Quintanilla M, Vela P, Pascual E. Gout and the heart: beyond comorbidities. *Int J Clin Rheumatol*. 2015;10(5):329-34.
152. Bongartz T, Glazebrook KN, Kavros SJ, Murthy NS, Merry SP, Franz WB, 3rd, et al. Dual-energy CT for the diagnosis of gout: an accuracy and diagnostic yield study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(6):1072-7.
153. Pascual E, Batlle-Gualda E, Martinez A, Rosas J, Vela P. Synovial fluid analysis for diagnosis of intercritical gout. *Annals of internal medicine*. 1999;131(10):756-9.
154. Sundry JS, Baraf HS, Yood RA, Edwards NL, Gutierrez-Urena SR, Treadwell EL, et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2011;306(7):711-20.
155. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis care & research*. 2012;64(10):1431-46.

156. Gancheva R, Kundurdjiev A, Ivanova M, Kundurzhiev T, Koralov Z. How strong cardiovascular risk factor are gouty tophi? [abstract]. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67(suppl10).
157. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, Fransen J, van Riel PL, van Weel C. Limited validity of the American College of Rheumatology criteria for classifying patients with gout in primary care. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(6):1255-6.
158. Lumbreras B, Pascual E, Frasquet J, Gonzalez-Salinas J, Rodriguez E, Hernandez-Aguado I. Analysis for crystals in synovial fluid: training of the analysts results in high consistency. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(4):612-5.
159. Harrold LR, Mazor KM, Negron A, Ogarek J, Firneno C, Yood RA. Primary care providers' knowledge, beliefs and treatment practices for gout: results of a physician questionnaire. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013;52(9):1623-9.
160. Zavodni AE, Wasserman BA, McClelland RL, Gomes AS, Folsom AR, Polak JF, et al. Carotid artery plaque morphology and composition in relation to incident cardiovascular events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Radiology*. 2014;271(2):381-9.



## ANEXOS

### ANEXO 1. APROBACIÓN DEL ESTUDIO POR EL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE.



(Ref. CEIC PI2015/11)

#### INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

Reunidos los miembros del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante, en su sesión del día 29 de Abril de 2015, y una vez estudiada la documentación presentada por el **Dr. Mariano Andrés Collado**, Médico Adjunto del Servicio de Reumatología del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado **"Evaluación cardiovascular completa en pacientes incidentes con gota"**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste, lo firma en Alicante con fecha treinta de Abril de dos mil quince.



Fdo. Mayte Domenech Varón  
Secretaria del CEIC



## ANEXO 2. COMUNICACIONES A CONGRESOS

### Póster. Congreso del *American College of Rheumatology* (San Francisco, 2015).

Abstract Number: 225

#### Gout Patients Present Carotid Plaques at Presentation in Spite of Low-Risk Cardiovascular Score

Mariano Andrés<sup>1</sup>, Francisca Sivera<sup>2</sup>, José Antonio Bernal<sup>1</sup>, Neus Quilis<sup>1</sup>, Loreto Carmona<sup>3</sup>, Paloma Vela<sup>1,4</sup> and Eliseo Pascual<sup>1,4</sup>, <sup>1</sup>Sección de Reumatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, Spain, <sup>2</sup>Reumatología, Hospital General Universitario de Elda, Alicante, Spain, <sup>3</sup>Instituto de Salud Musculoesquelética, Madrid, Spain, <sup>4</sup>Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Alicante, Spain  
First publication: September 29, 2015

#### SESSION INFORMATION

Session Date: Sunday, November 8, 2015

Session Title: Metabolic and Crystal Arthropathies Poster I

Session Type: ACR Poster Session A

Session Time: 9:00AM-11:00AM

Gout patients present carotid plaques at presentation in spite of low-risk cardiovascular score.

#### Background/Purpose:

Gout is associated with an increased cardiovascular (CV) risk related to high prevalence of CV risk factors (CVRF) and to persistent, crystal-led inflammation. Beside proper gout-specific treatment, an accurate CV assessment at first presentation appears essential to initiate strategies to control this increased CV risk. We aimed: 1) to describe the CV profile at presentation of gout patients; 2) to estimate the proportion of patients that may be at very high risk by carotid ultrasound (cUS) despite a low Systematic Coronary Evaluation (SCORE); and 3) to evaluate the predictability of the SCORE to identify those patients with carotid plaque.

#### Methods:

We performed an observational, cross-sectional study of all consecutive crystal-proven gout patients newly seen in our unit. All patients underwent a CV structure consultation that included: presence of CV disease or traditional CVRFs, background of CV disease, blood pressure levels, body mass index, and lab tests (glucose, HbA1C, lipids, creatinine). SCORE was calculated in those without prior CV events. CV risk was stratified as low, moderate, high, or very high according to current European guidelines [1]. Those patients who were not at a very high CV risk underwent carotid ultrasound (cUS) to assess carotid intima-media thickness (cIMT) and presence of atheroma plaques [2]. The prevalence of carotid plaque in cUS was estimated and its predictability by the SCORE tested by receiver operating curves, estimating the area under the curve (AUC).

#### Results:

A total of 138 patients were recruited, median aged 65.0 years (p25-75 54.8-74.3), 89.1% males. The prevalence of CVRFs was as follows: 65.9% hypertension, 23.2% diabetes, 51.4% dyslipidemia, and 60.1% smoking background. Glomerular filtration rate was under 60mL/min in 23.9% of patients, and 30.4% had a diagnosis of CV disease. Median SCORE was 3% (p25-75 1-5%). CV risk stratification of patients before cUS is shown in the Figure, prevailing very high risks (38.2%). cUS was performed in 86 patients, finding cIMT>0.9mm in 48 patients (55.8%; 95%CI 45-67) and atheroma plaques in 39 (45.3%; 95%CI 35-56). A 19.8% of patients showed bilateral carotid plaque. Up to 58.1% of the patients who underwent cUS had their CV risk reclassified, mostly to very high risk (Figure). The AUC for SCORE for predicting unilateral and bilateral plaque were 0.732 (95%CI 0.627-0.837).

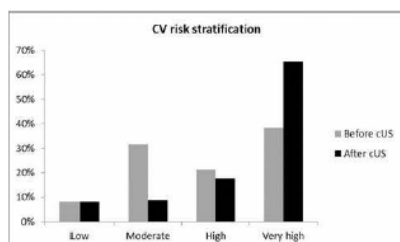
#### Conclusion:

A majority of newly attended gout patients may be at very high CV risk indicating the need for initiating optimal prevention strategies at this stage. The SCORE tool appears to underestimate the presence of carotid plaque in gout patients.

#### References:

[1] Eur Heart J. 2012; 33:1635. [2] Cerebrovasc Dis. 2012; 34:290.

#### Figure:



Disclosure: M. Andrés, None; F. Sivera, None; J. A. Bernal, None; N. Quilis, None; L. Carmona, None; P. Vela, None; E. Pascual, Menarini, 5.

View Abstract and Citation Information Online - <http://acrabstracts.org/abstract/gout-patients-present-carotid-plaques-at-presentation-in-spite-of-low-risk-cardiovascular-score>

### ANEXO 3. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

SIP del paciente: \_\_\_\_\_

- Demográficas
  - Edad \_\_\_\_\_ años
  - Sexo \_\_\_\_\_
  
- FRCV tradicionales
  - HTA Sí/no; tratamiento sí/no
  - DM sí/no; tratamiento sí/no
  - DLP sí/no; tratamiento sí/no
  - Tabaquismo actual/previo/nunca
  - Enfermedad CV sí/no, cuál (texto libre) \_\_\_\_\_
  
- Característica de gota
  - Años desde primer ataque \_\_\_\_\_
  - Nº ataques \_\_\_\_\_
  - Nº articulaciones afectadas \_\_\_\_\_, cuáles (texto libre) \_\_\_\_\_
  - Último ataque: monoarticular/oligoarticular/poliarticular
  - Último ataque: localización (texto libre) \_\_\_\_\_
  - nº tofos \_\_\_\_\_
  
- Medidas
  - TA \_\_\_\_\_
  - Peso \_\_\_\_\_ ; Talla \_\_\_\_\_ ; IMC \_\_\_\_\_
  
- Laboratorio
  - Filtrado glomerular (CKD-EPI) \_\_\_\_\_
  - Colesterol total \_\_\_\_\_
  - HDL \_\_\_\_\_
  - LDL \_\_\_\_\_
  - Triglicéridos \_\_\_\_\_
  - Glucosa \_\_\_\_\_
  - HbA1C \_\_\_\_\_
  
- Riesgo CV (1)
  - Puntuación SCORE \_\_\_\_\_
  - Riesgo CV (hacer círculo): bajo, moderado, alto, muy alto
  
- Eco carotídea ← no precisa por muy alto riesgo (hacer círculo si procede)
  - Carótida D: Grosor CIM \_\_\_\_\_ ; placas de ateroma sí/no
  - Carótida I: Grosor CIM \_\_\_\_\_ ; placas de ateroma sí/no
  
- Riesgo CV (final)
  - Riesgo CV (hacer círculo): bajo, moderado, alto, muy alto
  - Modificación de riesgo CV tras Eco sí/no/no procede

## ANEXO 4. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

<b>TÍTULO</b>	<b>EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR COMPLETA EN PACIENTES INCIDENTES CON GOTA.</b>
<b>CÓDIGO DE PROTOCOLO</b>	MAC-IMT-2015-01.
<b>VERSIÓN Y FECHA</b>	V1.1 - 09/04/2015
<b>PROMOTOR e IP</b>	Dr. Mariano Andrés Collado

### 1. INTRODUCCIÓN

Su médico le invita a participar en el estudio en el que se recogerán datos de pacientes que, como usted, padecen dolor e inflamación articular debido a cristales de ácido úrico (gota), atendidos por primera vez en la sección de Reumatología del Hospital General Universitario de Alicante. Antes de decidir si usted quiere participar o no, le rogamos que **lea con detenimiento esta hoja** donde le explicamos la finalidad del estudio, así como las implicaciones de la participación en el mismo. Puede preguntar todo lo que no entienda y solicitar más información a su médico.

### 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

La gota produce ataques de dolor e inflamación articular, pero recientemente se ha comprobado que además se asocia a un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Este hecho se debe tanto a la inflamación que producen los cristales como a la frecuente presencia de hipertensión arterial, diabetes o aumento de los niveles en sangre de colesterol. Es muy probable que si se trata de forma adecuada tanto la gota (disolviendo los cristales) como estos factores de riesgo, la probabilidad de padecer enfermedad cardiovascular se reduzca de forma importante. A esto puede contribuir además el introducir medidas como la ecografía carotídea para identificar a pacientes de más riesgo para ser especialmente estrictos con las medidas preventivas.

El principal objetivo de este estudio es evaluar de forma exhaustiva y precisa el riesgo CV de pacientes con nuevo diagnóstico de gota (comprobada mediante el estudio de líquido articular).

Para el estudio se recogerán **datos mediante entrevista clínica**, y se realizará (si no están hechas en los 6 meses previos) **determinaciones analíticas** que serán incluidas en la analítica solicitada por su reumatólogo responsable, y **ecografía del cuello para valorar la presencia de placas de colesterol en las arterias carótidas**; esta prueba la realizará un componente de la sección de Reumatología del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA).

### **3. ¿ESTOY OBLIGADO A PARTICIPAR?**

Su participación en este estudio es **voluntaria**, por lo que usted podrá decidir si desea o no participar en él, así como cambiar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento. Si accede a tomar parte en el estudio, se le entregará este documento informativo, que deberá guardar, y se le pedirá que firme un consentimiento. Esta decisión no afectará a la asistencia sanitaria que reciba ni producirá perjuicio alguno en su tratamiento tanto si decide participar como si no. Si decidiera revocar el Consentimiento sus datos no se extenderán a los datos resultantes de la investigación.

El estudio ha sido evaluado por el **Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del HGUA**.

### **4. ¿QUÉ SUCEDERÁ SI DESEO PARTICIPAR?**

Si usted decide aceptar el procedimiento que se seguirá es el de rutina para estos casos, salvo que se le citará para realizar la ecografía carotídea (intentándose hacer coincidir con su visita a su reumatólogo habitual para evitar desplazamientos extra al hospital). Todos los demás procedimientos o tratamientos que el médico ponga a los pacientes, serán los mismos con independencia de si participan o no en este estudio.

### **5. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

El hecho de participar en este estudio no alterará la atención médica que se merece. Si decide no participar, este hecho no tendrá ningún efecto en su atención. Los médicos que le atenderán no modificarán sus decisiones por el hecho de que participe o no en este estudio. La ecografía carotídea es una prueba segura, indolora, **que no utiliza radiación perjudicial para el organismo**, y que se realiza en un breve espacio de tiempo (inferior a 10min habitualmente). Participando en este estudio usted no obtendrá ninguna compensación económica; su participación es totalmente voluntaria y altruista. Por otra parte, esperamos que la información obtenida sirva para aumentar el conocimiento del riesgo cardiovascular de los pacientes con gota.

## 6. DERECHO A SER INFORMADO Y DERECHO A NO SER INFORMADO

Usted tiene derecho a ser informado de los resultados obtenidos del análisis de sus datos. Los datos serán almacenados garantizando el derecho al acceso. Igualmente, tiene el derecho a no ser informado de los resultados obtenidos del análisis de sus datos clínicos.

## 7. PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES Y CONFIDENCIALIDAD

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki (**versión octubre 2013**), las normas de Buena Práctica Clínica y la orden ministerial SAS/3470/2009, legislación vigente en España relativa a la realización de estudios observacionales. Su información clínica será sometida a un proceso de anonimización, es decir, en el momento de la recogida de sus datos se le asignará un código numérico. Los datos del paciente serán proporcionadas de forma codificada a los investigadores. Ni su nombre, ni ninguna información que le identifique aparecerán en ningún escrito y/o comunicación derivada de este estudio.

La recogida y tratamiento de dichos datos se llevarán a cabo de acuerdo con la legislación aplicable en materia de privacidad. Se cumplirá en todo momento con lo establecido por la **Ley Orgánica 15/1999**, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. Se adoptarán las medidas oportunas para **garantizar la debida protección de los datos en todo momento**, sin violación alguna de la confidencialidad. Usted tiene derecho a solicitar la rectificación de cualquier dato incorrecto o incompleto. Ni usted ni ninguna otra persona que pueda ver los resultados del estudio podrán identificar a las personas que han participado en el mismo.

## 8. RETIRADA DEL ESTUDIO

Usted puede retirarse del estudio en cualquier momento sin haber de dar explicaciones y en cualquier momento del desarrollo de este trabajo. También podrá solicitar que se destruya su información clínica o que se excluyan del estudio los resultados o datos obtenidos con ella. Para retirarse del estudio ha de comunicar su voluntad de retirarse al investigador del centro hospitalario donde usted entró a participar en este estudio (el nombre del investigador figura en la última página de este consentimiento).

## INFORMACIÓN ADICIONAL

Si desea comentar en algún otro momento con detalle este estudio, puede dirigirse al Dr. Mariano Andrés Collado en el teléfono 965-933-015.

Gracias por su atención. Si accede a participar en este estudio, su médico le entregará una copia de esta hoja de información para el paciente y una copia firmada del formulario del Consentimiento Informado.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

<b>TÍTULO</b>	<b>EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR COMPLETA EN PACIENTES INCIDENTES CON GOTA.</b>
<b>CÓDIGO DE PROTOCOLO</b>	MAC-IMT-2015-01.
<b>VERSIÓN Y FECHA</b>	V1.1 - 09/04/2015
<b>PROMOTOR e IP</b>	Dr. Mariano Andrés Collado

Yo, \_\_\_\_\_ (nombre completo del participante) al firmar abajo indico que estoy de acuerdo con los siguientes puntos:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: \_\_\_\_\_ (nombre del investigador).

**Declaro bajo mi responsabilidad que:**

- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - Cuando quiera.
  - Sin tener que dar explicaciones.
  - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

<b>FIRMA DEL PARTICIPANTE:</b>	<b>FIRMA DEL INVESTIGADOR:</b>
<b>NOMBRE:</b>	<b>NOMBRE:</b>
<b>FECHA:</b>	<b>FECHA:</b>