



Programa de Doctorado en Salud Pública,
Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Tesis Doctoral

GOTA: ALCANCE E IMPACTO EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Irene Calabuig Sais

Director de la tesis

Dr. D. Mariano Andrés Collado

Universidad Miguel Hernández de Elche

Alicante, 2022



Universidad Miguel Hernández de Elche

Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

La presente Tesis Doctoral titulada “Gota: alcance e impacto en la enfermedad cardiovascular” se presenta bajo la modalidad de tesis por compendio de publicaciones.

PUBLICACIÓN 1

Calabuig I, Gómez-Garberí M, Andrés M. **Gout Is Prevalent but Under-Registered Among Patients With Cardiovascular Events: A Field Study.** *Front Med (Lausanne)*. 2020 Sep 29;7:560. doi: 10.3389/fmed.2020.00560.

PUBLICACIÓN 2

Calabuig I, Martínez-Sanchis A, Andrés M. **Sonographic Tophi and Inflammation Are Associated With Carotid Atheroma Plaques in Gout.** *Front Med (Lausanne)*. 2021 Dec 16;8:795984. doi: 10.3389/fmed.2021.795984.

Ambos artículos han sido previamente publicados en la revista científica *Frontiers in Medicine*, con un factor de impacto de 5.091 según WOS (JCR) año 2020, ocupando la posición 28 de 167 (primer cuartil) de la categoría *MEDICINE, GENERAL & INTERNAL*. Edición *Science Citation Index Expanded (SCIE)*.



Universidad Miguel Hernández de Elche

Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

El Dr. D. Mariano Andrés Collado, director de la Tesis Doctoral titulada “Gota: alcance e impacto en la enfermedad cardiovascular”,

INFORMA:

Que Dña. Irene Calabuig Sais ha realizado bajo mi supervisión el trabajo titulado “Gota: alcance e impacto en la enfermedad cardiovascular” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en Alicante a 18 de mayo de 2022.

Dr. D. Mariano Andrés Collado

Director de la tesis



Universidad Miguel Hernández de Elche

Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

El Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén, Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández de Elche,

INFORMA:

Que Dña. Irene Calabuig Sais ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado “Gota: alcance e impacto en la enfermedad cardiovascular” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en Alicante a 18 de mayo de 2022.

Prof. Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén

Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

FINANCIACIÓN

El primer artículo de esta tesis ha sido financiado a través de ayudas competitivas otorgadas por el Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL)-Fundación FISABIO (V Convocatoria de Ayudas para el Apoyo y Fomento de la Investigación, exp. 180179) y por la Fundación Valenciana de Reumatología (Becas de Ayuda a la Investigación en Reumatología 2018) (ver **anexos I y II**).

El segundo artículo de esta tesis ha sido financiado a través de una ayuda competitiva otorgada por la Fundación Española de Reumatología (Becas 2017 Proyectos de Investigación sin Financiación Pública, exp. 17/EM253/0201) (ver **anexo III**).

A mis abuelos Matilde y Joaquín

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Mariano Andrés, mi director de tesis, pero también tutor, mentor, coautor, maestro, consejero y guía. Por tu confianza en mí desde el principio. Por ser fuente inagotable de sabiduría. Por enseñarme tanto, incluso de la reumatología y los cristales. Por tu respaldo y paciencia incansables. Por tu bonhomía: eres pura inspiración y ejemplo en todos los sentidos de la vida.

Al resto de coautores por su inestimable ayuda: al Dr. Agustín Martínez por las evaluaciones ecográficas de los pacientes con gota y al Dr. Miguel Gómez por su rigor en las entrevistas y la recogida de datos de los pacientes con enfermedad cardiovascular.

A todos mis compañeros de Reumatología del Hospital General Universitario de Alicante: reumatólogos adjuntos y residentes, biólogas, enfermeras, auxiliares y a Merche. Por su colaboración en este proyecto, por ser mi primera familia cuando llegué a Alicante y por ayudarme a convertirme en la reumatóloga que soy. Mención especial a dos de mis tres pilares fundamentales en el mundo de la Reumatología: la Dra. Paloma Vela y la Dra. Vega Jovaní.

A toda mi familia por su cariño, apoyo y motivación constantes, y su comprensión a pesar de todos los momentos a su lado que me he perdido. A mi hermana Laura por prender la mecha. A mis padres Matilde y Teofil por enseñarme y brindarme lo necesario para llegar a ser la persona que soy. Recuerdo especial a mis abuelos Matilde y Joaquín: aunque no han podido verme concluir este proyecto, siempre fueron entrega y amor incondicional.

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	I
LISTADO DE FIGURAS	III
LISTADO DE TABLAS	III
RESUMEN	V
ABSTRACT	IX

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Gota	3
1.1.1. Epidemiología	3
1.1.2. Etiología	4
1.1.3. Signos ecográficos de depósito de cristales de urato monosódico y de inflamación	7
1.1.4. Clínica	10
1.1.5. Principios de tratamiento	10
1.1.6. Manejo actual pobre y áreas de mejora	12
1.2. Enfermedad cardiovascular	15
1.2.1. Fisiopatología	15
1.2.2. Clínica	17
1.2.3. Factores de riesgo cardiovascular	18
1.2.4. Mortalidad	19
1.2.5. Prevención: Control de factores de riesgo cardiovascular	20
1.2.6. Cribado ecográfico de placas carotídeas	24
1.3. De la enfermedad cardiovascular a la gota. Alcance	27
1.3.1. Comorbilidades en gota	27
1.3.2. Síndrome metabólico	27
1.3.3. <i>Clusters</i> de comorbilidades	29
1.3.4. Prevalencia de gota en grupos seleccionados	32

1.4. De la gota a la enfermedad cardiovascular. Impacto	33
1.4.1. La gota es un factor de riesgo cardiovascular independiente	33
1.4.2. Mecanismo: Inflamación	34
1.4.3. Identificación de pacientes de alto riesgo	37
1.4.4. Tratamiento de la gota y la inflamación: Doble finalidad	38
2. JUSTIFICACIÓN, PREGUNTAS E HIPÓTESIS	43
2.1. Primer artículo	45
2.1.1. Justificación	45
2.1.2. Pregunta de investigación	46
2.1.3. Hipótesis	46
2.2. Segundo artículo	47
2.2.1. Justificación	47
2.2.2. Pregunta de investigación	47
2.2.3. Hipótesis	48
3. OBJETIVOS	49
3.1. General	51
3.2. Primer artículo	51
3.2.1. Objetivo primario	51
3.2.2. Objetivos secundarios	51
3.3. Segundo artículo	52
3.3.1. Objetivo primario	52
3.3.2. Objetivos secundarios	52
4. MATERIAL Y MÉTODOS	53
4.1. Primer artículo	55
4.1.1. Diseño	55
4.1.2. Ámbito	55
4.1.3. Población	55
4.1.4. Variables	57

4.1.5. Procedimientos	60
4.1.6. Análisis estadístico	61
4.1.7. Aspectos éticos	62
4.2. Segundo artículo	63
4.2.1. Diseño	63
4.2.2. Ámbito	63
4.2.3. Población	63
4.2.4. Variables	64
4.2.5. Procedimientos	68
4.2.6. Análisis estadístico	70
4.2.7. Aspectos éticos	71
5. RESULTADOS	73
5.1. Primer artículo	75
5.1.1. Objetivos	76
5.1.2. Resultados	77
5.2. Segundo artículo	89
5.2.1. Objetivos	90
5.2.2. Resultados	91
6. DISCUSIÓN	103
6.1. Hallazgos principales	105
6.2. De la enfermedad cardiovascular a la gota. Alcance	107
6.3. De la gota a la enfermedad cardiovascular. Impacto	114
6.4. Limitaciones y fortalezas	117
6.4.1. Primer artículo	117
6.4.2. Segundo artículo	118
6.5. Futuras líneas de investigación	120
7. REFLEXIONES TRAS LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS	125

8. CONCLUSIONES	129
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	133
10. ANEXOS	151
10.1. Anexo I: V Convocatoria de Ayudas para el Apoyo y Fomento de la Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL)-Fundación FISABIO	153
10.2. Anexo II: Becas de Ayuda a la Investigación en Reumatología 2018 convocadas por la Fundación Valenciana de Reumatología	155
10.3. Anexo III: Plan de Fomento de la Investigación. Becas Fundación Española de Reumatología 2017	157
10.4. Anexo IV: Dictamen favorable del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Departamento de Salud de Alicante-Hospital General	159
10.5. Anexo V: Dictamen favorable del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Departamento de Salud de Alicante-Hospital General	163
10.6. Anexo VI: Material suplementario del segundo artículo	165

LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ASC	<i>Apoptosis-associated speck-like protein</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
DC	Doble contorno
DECT	<i>Dual-energy computed tomography</i>
ECV	Enfermedad cardiovascular
ERC	Enfermedad renal crónica
EULAR	<i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
FHS	<i>Framingham Heart Study</i>
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
GIM	Grosor íntima-media
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HTA	Hipertensión arterial
IMC	Índice de masa corporal
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
NETs	<i>Neutrophil extracellular traps</i>
NLRP3	<i>Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor 3</i>
OMERACT	<i>Outcome Measures in Rheumatology</i>
PD	<i>Power Doppler</i>
REGICOR	Registre Gironí del Cor

SCORE	<i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>
SCORE2	<i>Systematic Coronary Risk Evaluation 2</i>
SCORE2-OP	<i>Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons</i>
TRU	Terapia reductora de uricemia
UMS	Urato monosódico

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Tasa anual de hospitalizaciones de pacientes con diagnóstico principal de gota y artritis reumatoide en Estados Unidos	4
Figura 2. Características ecográficas representativas de depósito de cristales de urato monosódico.....	10
Figura 3. Características ecográficas representativas de aterosclerosis carotídea	27

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Estudios publicados en la última década sobre los resultados del manejo de la gota en vida real.....	15
Tabla 2. Comparativa de herramientas de predicción de riesgo cardiovascular aplicables a población española	24
Tabla 3. Comparativa de estudios publicados sobre pacientes con gota distribuidos por conglomerados en función de sus comorbilidades asociadas.....	32
Tabla 4. Comparativa entre el presente trabajo y los estudios publicados en la última década sobre los resultados del manejo de la gota	111

RESUMEN

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La gota es la forma más frecuente de artritis en todo el mundo y es un factor de riesgo cardiovascular independiente, probablemente debido a la inflamación –tanto clínica como subclínica– que producen los depósitos de cristales de urato monosódico, aunque el nexo patogénico es aún desconocido.

El objetivo de esta tesis es profundizar en la relación entre la gota y la enfermedad cardiovascular, en términos de alcance e impacto. En cuanto al alcance, se ha pretendido estimar la prevalencia de gota en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, hasta el momento desconocida. Además, se ha querido analizar la tasa de registro y el manejo de la gota en estos pacientes, así como la existencia de algunas variables capaces de predecirla. En cuanto al impacto, se ha tratado de evaluar la asociación entre la gota y las placas de ateroma carotídeas, nunca explorada mediante la carga ecográfica de cristales (depósitos e inflamación).

MÉTODOS

En primer lugar, se llevó a cabo un estudio descriptivo y transversal en pacientes ingresados por un evento cardiovascular, seleccionados por muestreo sistemático no consecutivo de los servicios de Cardiología, Neurología y Cirugía Vascular del Hospital General Universitario de Alicante. Para determinar el diagnóstico de gota, entre otros datos, se revisaron las historias clínicas y se realizó una entrevista presencial siguiendo los criterios de clasificación de gota ACR/EULAR 2015. Su prevalencia real se estimó

mediante un intervalo de confianza del 95%. Para descubrir en qué grado se registra la gota, se auditaron las historias clínicas y los informes de alta de estos servicios en los dos años previos. Para predecir la presencia de gota, se construyó un modelo de regresión logística multivariante.

Por otro lado, se realizó un estudio analítico y transversal en pacientes consecutivos con diagnóstico de gota reciente y probado por cristales, sin tratamiento hipouricemiante, atendidos en el servicio de Reumatología del mismo hospital. Se les realizó una evaluación ecográfica musculoesquelética y carotídea durante un periodo intercrítico (media de 29 días tras el diagnóstico). Se evaluaron seis articulaciones y cuatro tendones para la presencia de signos ecográficos de depósito de cristales de urato monosódico (signo de doble contorno, agregados y tofos) y de inflamación local (señal *power Doppler*, graduada de 0 a 3); se evaluaron las carótidas para un grosor íntima-media aumentado y para placas de ateroma (según consenso de Mannheim). Se calculó la correlación entre la extensión de depósitos y el grado de señal *power Doppler*, y su asociación con la aterosclerosis carotídea.

RESULTADOS

En el primer estudio se reclutaron 266 participantes, principalmente hombres caucásicos de 68 años de edad media. Se identificó la presencia de gota en 40 participantes; la prevalencia de gota fue del 15 % (intervalo de confianza del 95 % 10,9-19,2 %). En el 35 % de los casos, el diagnóstico era desconocido y se descubrió por la entrevista. En los informes de alta de hospitalización por eventos cardiovasculares en los servicios de interés durante los dos años previos, la gota se codificó como diagnóstico

secundario en 1,4-2,6 % de los casos, lo que también indica su infrarregistro. La enfermedad era de larga evolución, aunque con un bajo número de ataques, de articulaciones afectadas y de tofos subcutáneos. En el momento del ingreso, solo la mitad de los pacientes recibían terapia reductora de uricemia, estando el 38,5 % en objetivo de uricemia (<6 mg/dl). El uso profiláctico de colchicina fue escaso. El único predictor independiente de gota fue la existencia previa de hiperuricemia (odds ratio 2,9; intervalo de confianza del 95 % 1,2-7,1). Si la hiperuricemia no se incluía en el modelo, el único predictor independiente fue la enfermedad renal crónica (odds ratio 3,0; intervalo de confianza del 95 % 1,4-6,6).

Para el segundo estudio se reclutaron 103 participantes, principalmente hombres caucásicos de 62 años de edad media. Todos ellos mostraban signos ecográficos de depósito de cristales de urato monosódico en las localizaciones examinadas (suma media 9,9; rango 2-21), siendo el tofo el signo más frecuente. El 67,0 % de los pacientes presentaba señal *power Doppler* positiva (grado 2-3 en el 30,1 %); ésta se correlacionó significativamente con los depósitos ($r=+0.37$, $p<0.001$). En las ecografías carotídeas, el 59,2 % de los participantes mostró placas de ateroma y el 33,0 % un grosor íntima-media aumentado. Los tofos (odds ratio 1,24; intervalo de confianza del 95 % 1,03-1,50) y la señal *power Doppler* positiva (odds ratio 1,67; intervalo de confianza del 95 % 1,09-2,56) se asociaron significativamente con las placas de ateroma, mientras que el grosor íntima-media aumentado no mostró asociación.

CONCLUSIONES

La gota, una de las pocas enfermedades reumáticas crónicas que tiene tratamiento curativo, es altamente prevalente entre los pacientes ingresados por evento cardiovascular (seis veces mayor que en la población adulta española), con una importante falta de registro y con un manejo subóptimo, a pesar de tratarse de un factor de riesgo cardiovascular independiente bien establecido.

Los signos ecográficos de depósito de cristales de urato monosódico (especialmente los tofos), observados de forma consistente en todos los pacientes con gota durante el periodo intercrítico, y la inflamación subclínica, se relacionaron con la aterosclerosis carotídea, reforzando pues el impacto directo de la gota sobre la misma.

ABSTRACT

TITLE

GOUT: SCOPE AND IMPACT ON CARDIOVASCULAR DISEASE

BACKGROUND AND OBJECTIVES

Gout is the most common form of arthritis worldwide and is also an independent cardiovascular risk factor. This is probably due to the clinical and subclinical inflammation derived from deposits of monosodium urate crystals, although the pathogenic link remains uncertain.

This thesis aims to delve into the relationship between gout and cardiovascular disease in terms of scope and impact. Regarding the scope, we aimed to estimate the prevalence of gout in patients with established cardiovascular disease, which was unknown until now. In addition, we wanted to analyse the registration rate and management of gout in these patients, and its predictors. Regarding the impact, we intended to assess the association between gout and carotid atheroma plaques; an association never explored considering the ultrasound crystal load (deposits and inflammation).

METHODS

Firstly, a descriptive cross-sectional study was carried out on patients hospitalised for a cardiovascular event, selected following a non-consecutive systematic

sampling from the Cardiology, Neurology and Vascular Surgery units of the General University Hospital of Alicante. To determine the diagnosis of gout, among other data, patients' medical records were reviewed, and a face-to-face interview was conducted following the 2015 ACR/EULAR gout classification criteria. Gout prevalence was estimated using a 95% confidence interval. To find out the registration rate of gout, patients' medical records and discharge reports from these services in the previous two years were audited. To predict the presence of gout, a multivariate logistic regression model was built.

Additionally, an analytical cross-sectional study was carried out on consecutive patients seen in the Rheumatology unit of the same hospital with a recent and crystal-proven diagnosis of gout, not receiving urate-lowering treatment. A musculoskeletal and carotid ultrasound evaluation was performed during the intercritical period (mean 29 days after diagnosis). Six joints and four tendons were evaluated for the presence of sonographic signs of monosodium urate crystal deposits (double contour sign, aggregates and tophi) and local inflammation (power Doppler signal, graded as 0 to 3); carotid arteries were scanned for increased intima-media thickness and atheroma plaques (according to the Mannheim consensus). We calculated the correlation between the extension of deposits and the degree of power Doppler signal, and their association with carotid atherosclerosis.

RESULTS

The first study recruited 266 participants, mainly Caucasian men with a mean age of 68 years. The presence of gout was identified in 40 participants; gout prevalence was

15% (95% confidence interval 10.9-19.2%). In 35% of cases, the diagnosis was unknown and was unveiled by interview. Gout was coded as a secondary diagnosis in 1.4-2.6% of hospital discharge reports for cardiovascular events in the services of interest during the previous two years, also indicating under-registration. The disease was long-standing, although with a low number of flares, affected joints and subcutaneous tophi. At the time of admission, only half of gouty patients were on urate-lowering therapy, being 38.5% of them on serum urate target (<6 mg/dl). The prophylactic use of colchicine was scarce. The only independent predictor of gout was the existence of previous hyperuricemia (odds ratio 2.9; 95% confidence interval 1.2-7.1). If hyperuricemia was not included in the model, the only independent predictor was chronic kidney disease (odds ratio 3.0, 95% confidence interval 1.4-6.6).

The second study recruited 103 participants, mainly Caucasian men with a mean age of 62 years. They all showed sonographic signs of monosodium urate crystal deposition at the examined locations (mean sum 9.9; range 2-21), with tophus being the most frequent sign. A positive power Doppler signal was present in 67% of participants (grade 2-3 in 30.1%); it appeared significantly correlated with deposits ($r=+0.37$, $p<0.001$). 59.2% of participants showed atheroma plaques in the carotid scans, and 33.0% increased intima-media thickness. Tophi (odds ratio 1.24; 95% confidence interval 1.03-1.50) and positive power Doppler signal (odds ratio 1.67; 95% confidence interval 1.09-2.56) were significantly associated with atheroma plaques, while an increased intima-media thickness showed no sonographic association.

CONCLUSIONS

Gout, one of the few chronic rheumatic diseases with curative treatment, is highly prevalent among patients hospitalised for cardiovascular events (six-fold the Spanish adult population), with a significant lack of registration and suboptimal management, despite being a well-established independent cardiovascular risk factor.

Sonographic signs of monosodium urate crystal deposition were observed in all gouty patients. The extent of deposits (mainly tophi) and subclinical inflammation during the intercritical period were linked to carotid atherosclerosis, reinforcing the direct impact of gout on cardiovascular disease.

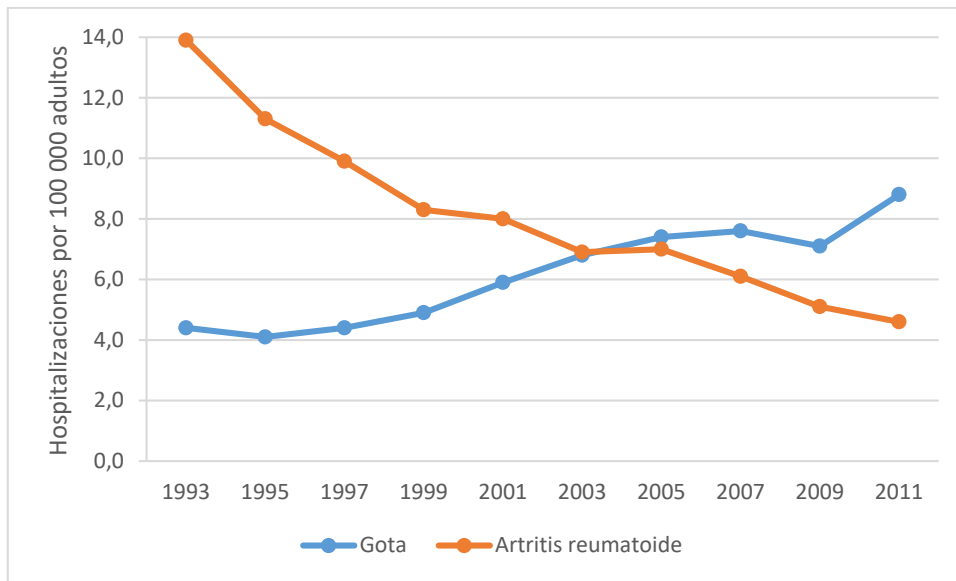
1. INTRODUCCIÓN

1.1. Gota

1.1.1. Epidemiología

La gota es la forma más frecuente de artritis en todo el mundo, con una prevalencia e incidencia crecientes. La prevalencia más recientemente estimada en España es del 2,4 % (1), lo que la sitúa en la media de los países europeos (1-4 %) (2). A nivel global, la prevalencia alcanza el 6,8 % de la población adulta y la incidencia entre un 0,58 y un 2,89 por 1000 personas-años (2), existiendo una alta variabilidad entre países debida a la heterogeneidad de los estudios (poblaciones y metodologías distintas, entre otros motivos). El aumento progresivo de la prevalencia y la incidencia se traduce en un incremento paralelo del coste sanitario, incluyendo los tratamientos de la gota y de las comorbilidades asociadas (3), las visitas a urgencias, atención primaria y especializada, las hospitalizaciones y, más importante, las tasas de mortalidad (4,5). Los registros de países como Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Suecia o España muestran que las tasas de hospitalización por gota se han duplicado en las últimas décadas (4–8), superando en la actualidad a las hospitalizaciones por artritis reumatoide (**Figura 1**). Por otro lado, la frecuencia de la enfermedad aumenta con la edad, alcanzando una prevalencia del 11 al 13 % en personas mayores de 80 años (9).

Figura 1. Tasa anual de hospitalizaciones de pacientes con diagnóstico principal de gota y artritis reumatoide en Estados Unidos



Adaptado de Lim SY et al. *Trends in Gout and Rheumatoid Arthritis Hospitalizations in the United States, 1993-2011*. JAMA. 2016;315(21):2345-7 (4).

1.1.2. Etiología

La gota está causada por el depósito de cristales de urato monosódico (UMS). Para la formación de estos cristales en los tejidos, predominantemente en las articulaciones, es condición necesaria que los niveles de urato sérico (o uricemia) se mantengan por encima de su punto de saturación (establecido en 6,8 mg/dl) (10), estado que se conoce como hiperuricemia. El urato se acumula en los humanos por ser el producto final del metabolismo de las purinas, debido a la ausencia de la enzima uricasa en estos y otros primates.

Clásicamente, los principales factores que contribuyen a la hiperuricemia se han clasificado en dos grandes grupos, que son la sobreproducción y la infraexcreción renal de urato. Entre las causas de **sobreproducción** más frecuentes se encuentran los factores dietéticos, como la ingesta elevada de purinas, fructosa (bebidas azucaradas) y

alcohol, o las enfermedades que conllevan un alto recambio celular, como la psoriasis o los síndromes linfoproliferativos y mieloproliferativos. Otras causas más raras son los trastornos hereditarios que conllevan defectos enzimáticos necesarios para el metabolismo de las purinas, como los síndromes de Lesch-Nyhan o de Kelley-Seegmiller, afectando a la hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa. Sin embargo, el mayor determinante de la hiperuricemia no es la sobreproducción de urato sino su **infraexcreción**, especialmente en los riñones, pero también en el tubo digestivo y en el hígado (11). En este grupo se incluyen los fármacos que inducen hiperuricemia, principalmente los diuréticos de asa y las tiazidas; las enfermedades renales, como la enfermedad renal crónica (ERC), la hipertensión arterial (HTA) o la intoxicación por plomo; así como otros factores genéticos relacionados con los transportadores renales de urato.

Pese a su bajo tamaño molecular (168 daltons), el urato no difunde a través de las membranas celulares al tratarse de una sustancia hidrosoluble (lipófoba), precisando pues proteínas transportadoras. En los últimos años, los transportadores de urato están cobrando una gran importancia en la patogenia de la hiperuricemia. Aquellos que han mostrado tener un mayor efecto en la regulación del nivel de uricemia en pacientes con hiperuricemia y gota son: URAT1 y GLUT9, con función reabsortiva de urato, y NPT1 y ABCG2, con función excretora de urato (12). Concretamente, la variante rs2231142 del gen ABCG2 y múltiples variantes del gen SLC2A9 (que codifica GLUT9) son los polimorfismos de un único nucleótido con mayor influencia en las concentraciones de urato sérico (13). Todos estos transportadores se encuentran en las células que conforman el túbulo contorneado proximal de la nefrona, pero ABCG2 también se ha hallado en los enterocitos. En este sentido, se ha demostrado que una causa importante

de hiperuricemia incluida hasta el momento en el grupo de «sobreproducción» de urato es realmente la infraexcreción extrarrenal (intestinal), causada por la variante rs2231142 del gen ABCG2 (11), y no se trata pues de una sobreproducción real. Estos recientes hallazgos (la detección a nivel intestinal de ABCG2 y la descripción de las variantes disfuncionales de este transportador) han contribuido a cambiar la paradigmática clasificación de la hiperuricemia por otra más fiel al proceso fisiopatológico real. De este modo, la nueva clasificación contempla el grupo de «sobrecarga renal», incluyendo la verdadera sobreproducción y la infraexcreción extrarrenal (intestinal), y el grupo de «infraexcreción renal» (11,14,15). De forma creciente, los factores genéticos parecen ejercer el papel principal explicando las variaciones poblacionales de niveles de uricemia, por encima de los factores ambientales como la dieta (16).

La hiperuricemia es condición necesaria pero no suficiente para la formación de los cristales de UMS. De hecho, sólo una parte de los individuos con hiperuricemia desarrollan finalmente gota, algo que parece depender del nivel y de la duración de la hiperuricemia, así como de otros factores como la edad avanzada, un elevado índice de masa corporal (IMC) o el sexo masculino (17). El resto de individuos se clasifican como hiperuricemia asintomática (18). De éstos, se ha estimado que un 25-30 % presenta signos de depósito de cristales de UMS, identificados mediante pruebas de imagen, como la ecografía (19) o la tomografía computarizada de doble energía (o DECT, *dual-energy computed tomography* en inglés) (20). Además, la naturaleza de estos depósitos se ha demostrado mediante estudio de líquido sinovial (21,22). Actualmente, queda pendiente dilucidar la repercusión de dicho depósito de cristales asintomático, tanto a nivel local como extraarticular, especialmente cardiovascular o renal. Teniendo en

cuenta lo anterior, otro aspecto que se encuentra en discusión es la transición de hiperuricemia asintomática a gota. Del mismo modo que para la hiperuricemia, algunos polimorfismos genéticos parecen tener cierta implicación en el paso de hiperuricemia a gota sintomática (23), pero en este caso no tan bien definidos.

1.1.3. Signos ecográficos de depósito de cristales de urato monosódico y de inflamación

En la última década, la ecografía musculoesquelética se ha convertido en una herramienta útil para el diagnóstico de la gota. Tal es su importancia, que se trata de uno de los ítems incluidos en el set de diagnóstico por imagen (junto con la radiología simple y el DECT) de los últimos criterios de clasificación de gota publicados en 2015 (24). Sus múltiples ventajas la han posicionado en esta situación, pues se trata de una técnica accesible, segura (no invasiva y sin uso de radiación ionizante), cómoda para el paciente, que permite la evaluación y la interpretación de los hallazgos en tiempo real por el ecografista (que en muchas ocasiones es el propio reumatólogo), en una o en múltiples localizaciones anatómicas. Además, también puede ayudar como guía para la artrocentesis o para la evaluación de la extensión del depósito de cristales de UMS. Otras aplicaciones que están siendo evaluadas son su capacidad para monitorizar la reducción del depósito o la remisión (concepto pendiente de definición) tras el inicio de la terapia reductora de uricemia (TRU) (25–27), o la detección de estos depósitos en pacientes con hiperuricemia asintomática (21).

En 2015, el grupo OMERACT (en inglés, *Outcome Measures in Rheumatology*) estableció las definiciones de las lesiones elementales ecográficas de la gota: el signo de doble contorno (DC), los tofos, los agregados y las erosiones (28). Las tres primeras

lesiones elementales representan el depósito de cristales de UMS, y sus definiciones se detallan a continuación. El **signo de DC** es una banda hiperecoica que se encuentra sobre la superficie del cartílago hialino articular, que puede ser irregular o regular, continua o intermitente, y se distingue del signo de la interfase del cartílago por ser independiente del ángulo de insonación del haz de ultrasonidos (**Figura 2a**). Los **tofós** son conglomerados circunscritos, heterogéneos, hiperecoicos y/o hipoecoicos (con o sin sombra acústica posterior), y que pueden estar rodeados por un pequeño borde anecoico. Se localizan a nivel extraarticular, intraarticular o intratendinoso (**Figura 2b**). Los **agregados** son focos hiperecoicos heterogéneos que mantienen un alto grado de reflectividad incluso minimizando la ganancia o cambiando el ángulo de insonación, y que en ocasiones pueden generar sombra acústica posterior. Se localizan a nivel intraarticular o intratendinoso (**Figura 2c**). Un nuevo consenso de OMERACT en 2021 acordó una nueva definición con mayor fiabilidad para los agregados: «manchas aisladas, hiperecoicas, brillantes, demasiado pequeñas para cumplir con la definición de tofo y caracterizadas por mantener un alto grado de reflectividad cuando se cambia el ángulo de insonación». Además, este grupo desarrolló un sistema de puntuación semicuantitativo para la evaluación ecográfica de la evolución de las tres lesiones elementales indicativas de depósito de cristales de UMS (DC, tofos y agregados), especialmente de cara a la realización de ensayos clínicos que evalúen la respuesta a la reducción de la uricemia (29).

Con respecto a la evaluación ecográfica de la inflamación, el grupo OMERACT acordó utilizar las definiciones ya existentes para sinovitis y tenosinovitis en artritis reumatoide, dado que no se obtuvo el consenso para incluir la sinovitis (incluyendo la

señal *power Doppler* [PD]) como una lesión elemental de la gota por no considerarse lo suficientemente específica (***Figura 2d***) (30).

Figura 2. Características ecográficas representativas de depósito de cristales de urato monosódico

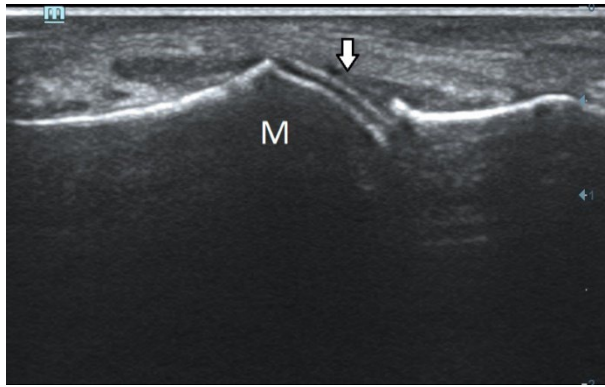


Figura 2a

Una señal de doble contorno (flecha) en el cartílago del primer hueso metatarsiano (M).

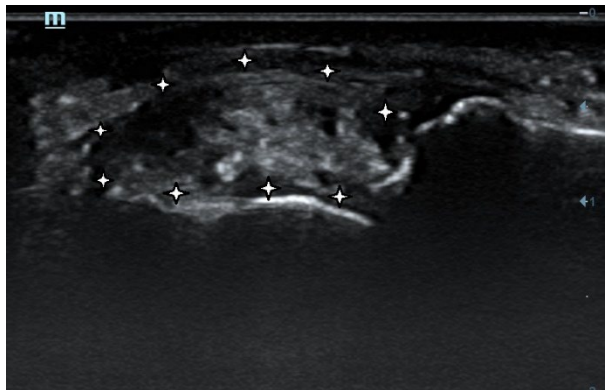


Figura 2b

Un tofo (estrellas) en la cara radial de la segunda articulación metacarpofalángica.

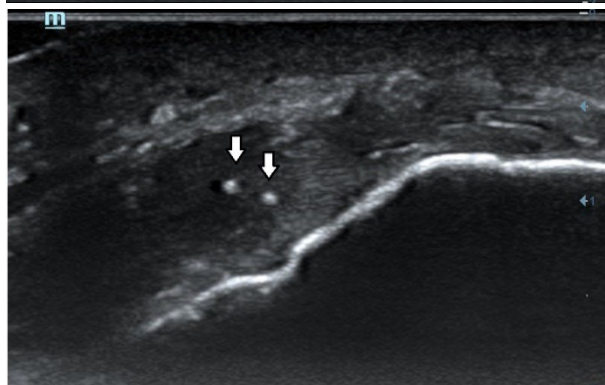


Figura 2c

Dos agregados (flechas) en el espesor del tendón patelar distal.

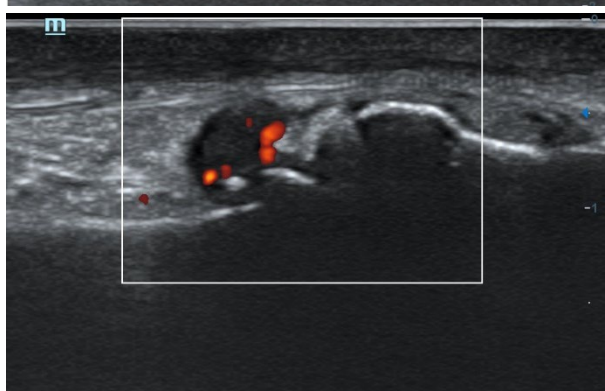


Figura 2d

Una señal *power Doppler* (grado 2) en la primera articulación metatarsofalángica, indicativa de sinovitis.

Tomado y modificado de (31). Copyright © 2021 Calabuig, Martínez-Sanchis and Andrés. *Creative Commons Attribution License (CC BY 4.0)*.

1.1.4. Clínica

Tras su formación, los cristales de UMS son reconocidos por el sistema inmune innato como señales de peligro, lo que desencadena una respuesta inflamatoria cuyo mecanismo se explicará más adelante.

Clínicamente, la gota se presenta como episodios recurrentes de artritis aguda (o **ataques**), afectando principalmente a las articulaciones de los miembros inferiores. Generalmente, los episodios iniciales son esporádicos, pero de persistir la hiperuricemia, éstos se incrementan en frecuencia. Durante el periodo fuera de los ataques (o **periodo intercrítico**) donde los pacientes se encuentran asintomáticos, los cristales de UMS favorecen un estado mantenido de inflamación de bajo grado o subclínica (32). Si los pacientes no reciben un tratamiento adecuado, el depósito de cristales de UMS se vuelve masivo y aparecen **tofós**, que son nódulos subcutáneos con una arquitectura organizada similar a un granuloma, donde un acúmulo central de cristales de UMS se encuentra rodeado por una corona de células inflamatorias (33). Sus localizaciones más habituales son codos, nudillos de manos y pies, regiones aquíleas y pabellones auriculares. Finalmente, es posible encontrar una forma de artritis crónica poliarticular y erosiva, con una importante afectación sintomática y funcional.

1.1.5. Principios de tratamiento

La gota es una enfermedad persistente pero no crónica, dado que dispone de un tratamiento efectivo y curativo, la TRU, que permite la disolución del depósito de cristales de UMS a través de la normalización de la uricemia (34,35). Tal disolución conlleva la desaparición de los ataques, la inflamación subclínica y los tofos. El principal

grupo farmacológico empleado son los **inhibidores de la enzima xantina oxidasa** (alopurinol y febuxostat), que reducen la síntesis de urato. Los expertos europeos y americanos abogan por el uso de alopurinol como primera línea de tratamiento por su larga experiencia de uso, eficacia, seguridad y bajo coste. El uso de febuxostat se recomienda en caso de fallo o intolerancia a alopurinol; también en pacientes con ERC significativa, aunque en este contexto la dosis de alopurinol titulada de acuerdo a niveles de uricemia (y no en función del filtrado glomerular) parece igualmente eficaz (36). Otro grupo de fármacos hipouricemiantes son los **uricosúricos**, que aumentan el aclaramiento renal de urato inhibiendo sus transportadores tubulares, especialmente URAT1. En Europa se han empleado benzbromarona y lesinurad para su uso en caso de ineffectividad de los inhibidores de la xantina oxidasa, aunque este último dejó de comercializarse en julio del 2020 (no por cuestiones de eficacia, seguridad o calidad). En otras regiones se dispone de otros uricosúricos como probenecid o sulfinpirazona. Un tercer grupo de fármacos reductores de uricemia son las **uricasas recombinantes** pegloticasa y rasburicasa, que catalizan la conversión del urato en alantoína, facilitando su eliminación renal al ser ésta diez veces más soluble. Sin embargo, su uso no está aprobado para el tratamiento de la gota en Europa. Otras medidas no farmacológicas como el ejercicio físico regular o la pérdida de peso (si procede) deben recomendarse a los pacientes con gota porque, aunque tengan un bajo impacto en la reducción de la uricemia, pueden prevenir eventos cardiovasculares.

Para el tratamiento de los ataques se pueden emplear distintos **antiinflamatorios**, como la colchicina, los antiinflamatorios no esteroideos o los glucocorticoides sistémicos o intraarticulares, teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente para su elección (34). En última instancia, cuando todos ellos están

contraindicados y no es posible controlar el ataque, los **inhibidores de la interleucina 1** como anakinra o canakinumab podrían ser útiles (37). Para la profilaxis de ataques a medio plazo, se recomienda el uso de colchicina al menos durante los primeros seis meses de TRU. Pacientes con inflamación persistente, enfermedad tofácea o elevada frecuencia de ataques pueden beneficiarse de esquemas más prolongados de colchicina. El resto de medicamentos antiinflamatorios mencionados previamente pueden ser utilizados con el mismo fin. Durante la gota intercrítica es adecuado implementar cambios en la dieta como evitar bebidas azucaradas, alcohol o carnes rojas. Los ácidos grasos saturados de cadena larga (transgresiones dietéticas) y el incremento súbito de ácidos grasos de cadena corta como el acetato (abuso de alcohol) actúan como segunda señal de activación del inflamasoma NLRP3 (en inglés, *nucleotide-binding oligomerisation domain-like receptor 3*), desencadenando los ataques (38). Por tanto, las recomendaciones dietéticas deben ir esencialmente encaminadas a prevenir los ataques, ya que su impacto en la reducción de la uricemia es limitado.

1.1.6. Manejo actual pobre y áreas de mejora

Como se ha comentado anteriormente, se ha confirmado un aumento progresivo de la frecuencia de la enfermedad y de las tasas de hospitalización a nivel global. Múltiples estudios comentan este preocupante hecho y remarcan la necesidad de un cambio agresivo y temprano en las estrategias para la mejora de los resultados en salud de los pacientes con gota (4–8). Esto contrasta con el hecho de disponer de un tratamiento efectivo y definitivo, a diferencia de otras enfermedades crónicas y prevalentes como la diabetes. Todo esto demuestra el deficiente manejo de la gota de

forma sistemática, sin que se haya modificado en los últimos años de forma significativa. La **Tabla 1** muestra los estudios que lo han evaluado en la última década, donde la elevada prescripción de TRU contrasta con la baja consecución del objetivo terapéutico establecido por las recomendaciones EULAR (en inglés, *European Alliance of Associations for Rheumatology*) y las guías ACR (en inglés, *American College of Rheumatology*) para el manejo de la gota (34,35,39), con escasa diferencia de manejo entre los niveles asistenciales (atención primaria y especializada). Otras áreas de mejora son la adherencia del médico a las guías de manejo (disminución del infradiagnóstico, inicio de TRU en el momento adecuado, atención a las comorbilidades asociadas, etc.) y la educación del paciente para favorecer la adherencia terapéutica.

El manejo subóptimo de la gota parece ser la causa por la cual la mortalidad prematura en pacientes con gota continúa con la misma tendencia al alza que en décadas previas, mientras que la artritis reumatoide, otra enfermedad inflamatoria reumática, ha visto un claro descenso de su mortalidad en el mismo periodo, probablemente debido a un mejor manejo por la aparición de las terapias dirigidas y las estrategias de tratamiento por objetivo de remisión y control estrecho (40).

Tabla 1. Estudios publicados en la última década sobre los resultados del manejo de la gota en vida real

Autores y año de publicación	Países	Nivel asistencial	Porcentaje de pacientes tratados con TRU	Porcentaje de pacientes en objetivo terapéutico (tratados y no tratados)
Pérez-Ruiz <i>et al.</i> , 2018 (41)	España	Atención especializada: REU	95,3 %	64,3 %
Roddy <i>et al.</i> , 2018 (42)	Reino Unido	Atención especializada: REU	76,0 %	45,0 %
Cottrell <i>et al.</i> , 2013 (43)	Reino Unido	Atención primaria	25,0 %	38,0 % (sobre el total de tratados)
Meier <i>et al.</i> , 2020 (44)	Suiza	Atención primaria	91,6 %	58,0 % (sobre el total de tratados)
Doghramji <i>et al.</i> , 2016 (45)	Estados Unidos Europa	Atención primaria	96,0 %	50,0 %
Khanna <i>et al.</i> , 2016 (46)	Estados Unidos	Atención primaria Atención especializada: REU	71,0 %	21,5 % (sobre el total de tratados con inhibidores de xantina oxidasa)
Corbett <i>et al.</i> , 2017 (47)	Australia	Atención especializada: REU	No disponible	73,0 % (sobre el total de tratados)
Hmar <i>et al.</i> , 2015 (48)	Australia	Atención especializada: REU, NEF, GER, CAR, HEM, COT	No disponible	93,0 %
Reaves <i>et al.</i> , 2014 (49)	Nueva Zelanda	Atención primaria	46,9 %	50,0 %
Stamp <i>et al.</i> , 2019 (50)	Nueva Zelanda	Atención primaria	25,1 %	58,9 %
Teh <i>et al.</i> , 2019 (51)	Malasia	Atención especializada: REU	92,4 %	34,9 %

TRU: terapia reductora de uricemia; REU: reumatología; NEF: nefrología; GER: geriatría; CAR: cardiología; HEM: hematología; COT: cirugía ortopédica.

1.2. Enfermedad cardiovascular

1.2.1. Fisiopatología

La arteriosclerosis es el término que define el endurecimiento de las arterias. La aterosclerosis es un tipo de arteriosclerosis que afecta principalmente a las arterias de mediano y gran calibre, como la aorta, las carótidas, las coronarias o las femorales (52). Más allá del propio endurecimiento arterial, se trata en realidad de una enfermedad inflamatoria crónica y generalizada afectando a la capa íntima (53), donde se produce un acúmulo de lípidos, citocinas y células inflamatorias, células musculares lisas y tejido conectivo, conformando la lesión típica conocida como placa de ateroma.

La túnica íntima de la pared arterial, que es la que se ve afectada en el proceso de aterosclerosis, es la más próxima al lumen y está predominantemente formada por el endotelio (células endoteliales) y la matriz extracelular (tejido conectivo). Sus funciones principales son la de barrera permeable, la anticoagulante/procoagulante, la mediación del tono vascular o la respuesta inflamatoria e inmune. Su grosor es variable en función de la localización (por ejemplo, en las bifurcaciones) y depende del estrés mecánico al que está sometida la arteria, como los cambios en el flujo o en la tensión de la pared (54). De forma genérica, estas alteraciones fisiológicas no comprometen la luz vascular. Las capas media y adventicia, compuestas por músculo liso y tejido conectivo de sostén, respectivamente, no se modifican por la aterosclerosis (al menos en las fases iniciales).

La aterosclerosis es un proceso continuo pero que clásicamente se ha dividido en lesiones iniciales (I y II), intermedias (III), avanzadas (IV y V) y complicadas (VI), en función de los hallazgos histológicos (55,56). El principal determinante para el desarrollo

de estas lesiones iniciales son las lipoproteínas de baja densidad (LDL), unido a factores mecánicos y moleculares que favorecen su entrada y retención en la íntima (57,58). La acumulación de estas LDL en la matriz extracelular genera un microambiente que favorece su oxidación. De forma paralela a la hiperuricemia y los cristales de UMS en la gota, la acumulación de colesterol libre en la matriz extracelular puede precipitar la formación de cristales de colesterol en la pared arterial, incluso en los estadios más precoces (59). Todo ello desencadena una cascada inflamatoria e inmune que contribuye a la progresión de la placa de ateroma, mediada por el inflamasoma NLRP3 (60). El proceso continúa con la adhesión endotelial y el reclutamiento de monocitos en la túnica íntima y su diferenciación en macrófagos, que expresan unos receptores basureros (o *scavengers*) cuya función es captar las LDL oxidadas hacia su interior; su acumulación conduce a la degeneración de los macrófagos en células espumosas. Las **lesiones tipo I** son pequeñas agrupaciones aisladas de células espumosas, que evolucionan a **lesiones tipo II** (estrías grasas) cuando estas células se disponen en capas apiladas. En esta fase también es posible encontrar lípidos en la matriz extracelular, principalmente ésteres de colesterol. La **lesión tipo III** (intermedia o preateroma) se caracteriza por la presencia de múltiples gotas o partículas lipídicas en la matriz extracelular (justo por debajo de las capas de células espumosas), reemplazando los proteoglicanos y fibras de ésta, y extendiéndose entre las capas de células musculares lisas, desorganizándolas. En la **lesión tipo IV**, también conocida como **ateroma**, se produce un acúmulo masivo, confluyente y bien delimitado de gotas lipídicas extracelulares (formando lo que se denomina núcleo lipídico), con la consecuente desorganización de la capa íntima y deformidad arterial. El espacio entre éste y el endotelio está formado principalmente por proteoglicanos, pero con escasa presencia

de células musculares lisas o fibras de colágeno. Aquí se concentran los macrófagos y las células espumosas, que liberan sustancias tóxicas y enzimas proteolíticas que hacen a la placa de ateroma susceptible de sufrir fisuras o roturas. Hasta este momento del proceso, el engrosamiento de la pared arterial depende de la acumulación de lípidos, pero la **lesión tipo V** se diferencia de las anteriores por la formación de una capa prominente de tejido conectivo fibroso, formado por células musculares lisas y fibras de colágeno, que es el principal causante del compromiso de la luz vascular. Estas lesiones, junto a las de tipo IV, también son susceptibles de sufrir fisuras, ulceraciones, hemorragias, hematomas y/o trombosis, lo que las clasifica como **lesiones tipo VI** (complicadas), que son las principales responsables de las manifestaciones clínicas.

1.2.2. Clínica

Los síntomas se producen por isquemia, que es la falta de irrigación y de aporte de oxígeno a los órganos correspondientes (en la mayoría de los casos, vitales), comprometiendo su funcionalidad. Cuando la isquemia se origina por estenosis progresiva de la luz arterial se producen las **formas crónicas** –como la angina estable o la claudicación intermitente–, dando lugar a síntomas en situaciones de alta demanda de oxígeno, como la actividad física. En estos casos, las placas son ricas en tejido fibroso (estables o tipo V) y conducen al estrechamiento paulatino de la luz arterial, permitiendo el desarrollo de circulación colateral y disminuyendo el riesgo de cuadros agudos. Por otro lado, cuando la isquemia se origina por ruptura de la placa y la consiguiente trombosis, da lugar a las **formas agudas** –como el infarto agudo de miocardio o el ictus. Estas placas denominadas vulnerables (inestables o tipo IV) tienen un núcleo lipídico

mayor pero una cubierta fibrosa más fina, por lo que no limitan el flujo sanguíneo, pero son vulnerables a la disrupción y consiguiente trombosis, dando lugar a las placas de tipo VI o complicadas, que pueden ocluir parcial o totalmente la luz vascular (61).

El variado espectro de formas clínicas que puede adoptar la enfermedad depende del territorio vascular afectado. En el caso de las **arterias coronarias**, puede cursar como angina estable crónica; síndrome coronario agudo, incluyendo angina inestable, infarto agudo de miocardio y muerte súbita; y/o disfunción ventricular izquierda por miocardiopatía isquémica. De forma similar, cuando las **arterias carótidas, vertebrales y cerebrales** se ven afectadas, se producen los ictus o los accidentes isquémicos transitorios. En el lecho de las **arterias ilíacas y femorales**, los síndromes clínicos son la isquemia aguda de miembros inferiores, de presentación aguda, y la claudicación intermitente, de presentación crónica. Otros cuadros clínicos menos frecuentes son la isquemia mesentérica aguda o crónica o la disfunción renal por estenosis crónica de la arteria renal. La aterosclerosis también puede producir aneurismas, siendo más frecuentes en la aorta abdominal (56,61).

1.2.3. Factores de riesgo cardiovascular

Existen características propias del individuo o de sus familiares, hábitos o enfermedades que predisponen a la aparición o aceleración del proceso aterosclerótico, y que se conocen como factores de riesgo cardiovascular (FRCV) (62). Habitualmente se dividen en no modificables (o marcadores de riesgo) y modificables. La edad avanzada, el sexo masculino, la historia familiar de enfermedad cardiovascular (ECV) precoz o la pertenencia a determinados grupos étnicos, además de otros como el estrés psicosocial

o el estatus socioeconómico, constituyen el grupo de los **no modificables**. Dentro del grupo de los FRCV **modificables** se incluyen el sobrepeso/obesidad (recientemente denominado adiposidad), la HTA, la hipercolesterolemia, la diabetes y algunos malos hábitos como el consumo de tabaco o alcohol, el sedentarismo o una dieta rica en grasas saturadas o alimentos ultraprocesados. Otros marcadores séricos, como las apolipoproteínas B y A-I, el colesterol LDL oxidado, los triglicéridos, la homocisteína o la proteína C reactiva ultrasensible, fueron propuestos hace décadas como nuevos FRCV, pero todavía se está discutiendo su aplicación práctica en las calculadoras de prevención de riesgo cardiovascular (63). Además de la influencia que ejercen estos factores, otros procesos como la ERC (64) o las enfermedades inflamatorias (incluyendo la artritis reumatoide (65) o la gota (66)) han mostrado un aumento independiente del riesgo de ECV.

1.2.4. Mortalidad

En el último análisis de mortalidad realizado sobre los datos del *Global Burden of Disease Study 2017* del *Institute for Health Metrics and Evaluation* de la Universidad de Washington, se reportaron un total de 55,9 millones de muertes por cualquier causa. De todas ellas, 17,8 millones fueron de origen cardiovascular, lo que representa un 31,8 % de la mortalidad global y, por lo tanto, la principal causa de muerte en todo el mundo. Las causas más frecuentes fueron la cardiopatía isquémica y el ictus, representando respectivamente 8,9 y 6,2 millones de muertes, lo que en suma supone el 84,9 % de este grupo. De hecho, la cardiopatía isquémica es la primera causa de años perdidos de vida por muerte prematura, por encima de las enfermedades neonatales, que en análisis de

años anteriores lideraban la clasificación (67). En la ECV se observó un incremento del 21 % en la mortalidad en la década analizada (de 2007 a 2017) en términos de número total de muertes; sin embargo, la tasa de muerte estandarizada por edad muestra una reducción del 10,3 % (67). Esto significa que el aumento crudo de la mortalidad es atribuible al envejecimiento de la población, pero al mismo tiempo existe una reducción intrínseca de la mortalidad de los eventos cardiovasculares debido a las mejoras de las estrategias de prevención y a las medidas de intervención en la población, como los tratamientos altamente costoefectivos disponibles.

1.2.5. Prevención: Control de factores de riesgo cardiovascular

La mejor estrategia para reducir el impacto de la ECV tanto en la mortalidad como en la morbilidad de los individuos pasa por la prevención. En este sentido, existen estudios tanto en población norteamericana como europea que demuestran que en torno a la mitad del descenso de la mortalidad por cardiopatía isquémica se atribuye al control de los FRCV (68,69). Por ello, las sociedades científicas implicadas realizan y actualizan de forma periódica sus guías de práctica clínica con el objetivo de estandarizar el manejo del riesgo cardiovascular en distintos niveles de prevención: primordial, primaria y secundaria (62,70–75).

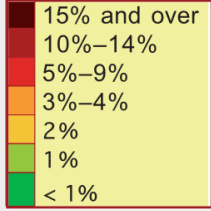
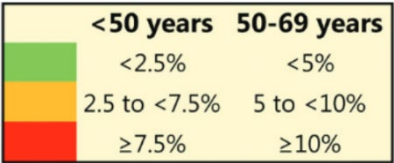
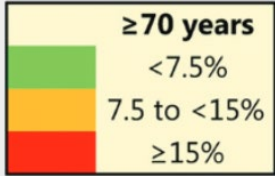
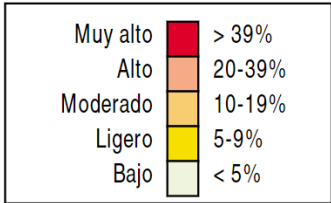
En el año 2010, la *American Heart Association* publicó un documento estratégico con los objetivos para la siguiente década, no sólo de reducción de la ECV sino también de promoción de la salud cardiovascular. De hecho, el objetivo fundamental de éste fue situar el foco de la estrategia en la prevención y la promoción de la salud en todos los niveles de riesgo (sobre todo los iniciales), y no limitarla al simple tratamiento de la

enfermedad (76). Como es bien conocido, la **prevención secundaria** consiste en prevenir la recurrencia de eventos cardiovasculares en pacientes con ECV, y la **prevención primaria** persigue prevenir la aparición del primer evento en un individuo con FRCV y sin enfermedad conocida. El concepto de **prevención primordial** nace en los años 1970 como estrategia complementaria a la prevención primaria, pero se ve reforzado en este documento, siendo la piedra angular del mismo. Este tipo de prevención se fundamenta en la prevención del desarrollo de FRCV en individuos sanos (especialmente en las primeras décadas de la vida), ya que pueden favorecer el desarrollo de aterosclerosis subclínica y cambios en el miocardio y en los vasos, precediendo en años e incluso décadas a la aparición de los eventos clínicos. Estas estrategias tienen un enfoque poblacional. Para ello, definen el concepto de «salud cardiovascular ideal» basado en una serie de factores y comportamientos de salud (y no sólo en la ausencia de ECV). Estos son: abstinencia del consumo de tabaco, IMC menor de 25 kg/m², practicar una media diaria de al menos 30 minutos de actividad física moderada a enérgica, dieta baja en sal y azúcar, colesterol total menor de 200 mg/dl sin tratamiento, tensión arterial menor de 120/80 mm Hg sin tratamiento y glucemia basal menor de 100 mg/dl.

Sin embargo, otro de los principales esfuerzos se produce en prevención primaria y se dirige a la identificación de aquellos sujetos con mayor riesgo, que son quienes obtendrán un mayor beneficio derivado del tratamiento de los FRCV. En Europa, la herramienta más utilizada en la práctica clínica para la estimación a diez años del riesgo de muerte por causa cardiovascular es el modelo predictivo *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) (77), que ha sido recientemente actualizado (SCORE2 o *Systematic Coronary Risk Evaluation 2*) incluyendo también las formas de ECV no mortales (78). Basado en este modelo, actualmente se recomienda el tratamiento de los FRCV en

sujetos aparentemente sanos que se encuentren en situación de «muy alto riesgo», lo que se define como SCORE2 mayor de 7,5 % para menores de 50 años, SCORE2 mayor de 10 % en individuos de 50 a 69 años o SCORE2-OP (herramienta adaptada a mayores de 70 años: *Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons*) mayor de 15 % (62). La herramienta utilizada en Estados Unidos con el mismo fin está basada en la cohorte *Framingham Heart Study* (FHS) (79). En España se hizo una adaptación de la herramienta FHS para la población española, el Registre Gironí del Cor (REGICOR), al comprobarse la sobreestimación del riesgo en poblaciones con menor incidencia de enfermedad coronaria (80). La comparativa entre las herramientas de predicción de riesgo cardiovascular más utilizadas en nuestro entorno se muestra en la **Tabla 2**. Además, existen múltiples herramientas desarrolladas para países o poblaciones concretas, como Reynolds Risk Score o *American College of Cardiology/American Heart Association atherosclerotic cardiovascular disease* en Estados Unidos, QRISK®3 en Reino Unido, ASSIGN en Escocia, etc.

Tabla 2. Comparativa de herramientas de predicción de riesgo cardiovascular aplicables a población española

Herramientas y año de publicación	Estimación	Variables	Clasificación de riesgo
Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) 2003 (77)	Riesgo de <u>muerte</u> cardiovascular a 10 años	País (población bajo/alto riesgo) Sexo Edad Tabaquismo Colesterol total Colesterol HDL Tensión arterial	
Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) 2021 (78)	Riesgo cardiovascular <u>global</u> a 10 años	País (población bajo/alto riesgo) Sexo Edad Tabaquismo Colesterol no HDL Tensión arterial	
Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons (SCORE2-OP) 2021 (81)	Riesgo cardiovascular <u>global</u> en adultos mayores (≥ 70 años) a 5 y 10 años	País (población bajo/alto riesgo) Sexo Edad Tabaquismo Colesterol no HDL Tensión arterial	
Registre Gironí del Cor (REGICOR) 2003 (80)	Riesgo coronario <u>global</u> a 10 años	Sexo Edad Colesterol total Colesterol HDL Tensión arterial Diabetes Tabaquismo	

1.2.6. Cribado ecográfico de placas carotídeas

Dado que la aterosclerosis puede ser asintomática durante un largo periodo desde sus estadios iniciales, en algunas poblaciones seleccionadas con enfermedades de riesgo –como la diabetes, la ERC o la hipercolesterolemia familiar– se requiere una estrategia de cribado para la identificación de pacientes con aterosclerosis subclínica, ya que con este hallazgo se pueden reclasificar como «muy alto riesgo» (al mismo nivel que pacientes con historia previa de eventos cardiovasculares) (82), lo que obligaría al inicio o intensificación del tratamiento de los FRCV, tal y como recomiendan las guías de práctica clínica.

Este cribado se puede realizar mediante técnicas de imagen, preferiblemente las no invasivas, como son la ecografía carotídea o la angiografía coronaria por tomografía computarizada. De las referidas anteriormente sería preferible la ecografía carotídea, dado que se trata de una técnica sin contraindicaciones, por no utilizar radiación ionizante, y relativamente barata. En 2012, el consenso de Mannheim (83) estableció la definición para la caracterización ecográfica del grosor íntima-media (GIM) y de la placa. El **grosor íntima-media** es un patrón de doble línea visualizado longitudinalmente en las paredes arteriales, que consiste en los bordes de dos fronteras anatómicas: las interfases íntima-lumen y media-adventicia (**Figura 3a**). La **placa** es una estructura focal que protruye en el lumen arterial al menos 0,5 milímetros o un 50 % del GIM circundante, o con un espesor de GIM mayor de 1,5 milímetros (**Figura 3b**).

Estudios iniciales mostraron que el GIM tenía valor predictivo para el desarrollo de cardiopatía isquémica o ictus (84,85). Sin embargo, las guías actuales han dejado de contemplar el GIM como reclasificador de riesgo cardiovascular, dado que otros

estudios han mostrado que es un predictor más débil que la placa de ateroma (86–88) o incluso que no es un factor predictivo (89). El GIM también se ha relacionado con la edad, la HTA o las vasculitis de gran vaso, y no siempre traduce enfermedad aterosclerótica, por lo que su medición en práctica clínica con intención pronóstica resulta actualmente controvertida.

Figura 3. Características ecográficas representativas de aterosclerosis carotídea

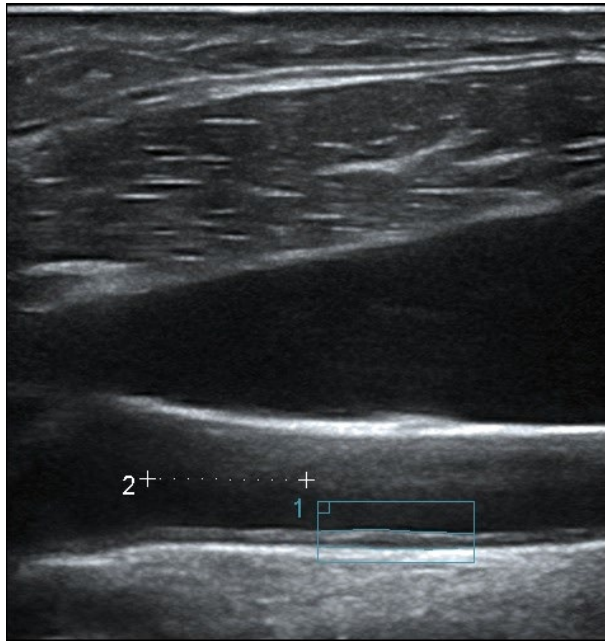


Figura 3a

Un grosor íntima-media aumentado (1,048 mm), medido 1 cm proximal al bulbo carotídeo según el consenso de Mannheim.

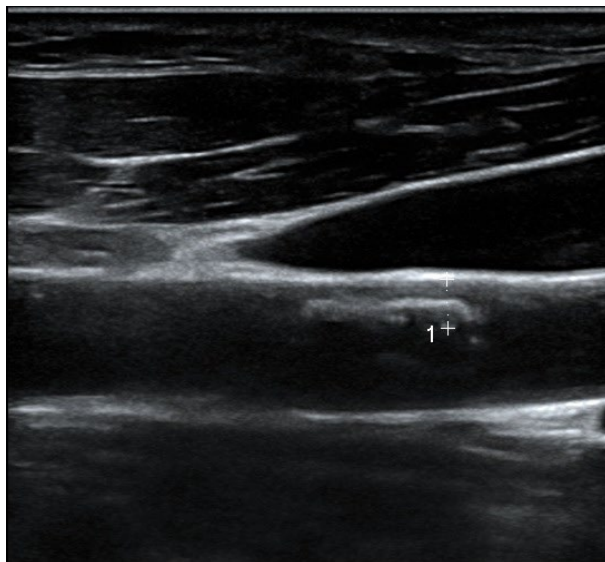


Figura 3b

Una placa de ateroma parcialmente calcificada (3,1 mm de grosor máximo) en la pared anterior de la arteria carótida común.

Tomado y modificado de (31). Copyright © 2021 Calabuig, Martínez-Sanchis and Andrés. Creative Commons Attribution License (CC BY 4.0).

1.3. De la enfermedad cardiovascular a la gota. Alcance

1.3.1. Comorbilidades en gota

Los pacientes con gota pueden presentar un gran número de comorbilidades. La interacción entre éstas y la gota dificulta ambos manejos y limita la esperanza de vida de los pacientes de no controlarse adecuadamente. Dada la elevada frecuencia de comorbilidades en los pacientes con gota y su elevado impacto en la mortalidad, las recomendaciones EULAR para el manejo de la gota aconsejan realizar su cribado en todo paciente diagnosticado de gota (34), para posteriormente instaurar el tratamiento que corresponda. Concretamente, los pacientes con gota tienen una mayor prevalencia de FRCV tradicionales con respecto a la población general, e incluso con peor perfil de riesgo que en otras enfermedades reumáticas inflamatorias como la artritis reumatoide (90,91). Según la encuesta NHANES 2007-2008 en Estados Unidos, las comorbilidades más frecuentemente asociadas son la HTA (74 %), la ERC (71 %), la obesidad (53 %), la diabetes (26 %), la nefrolitiasis (24 %), la insuficiencia cardíaca (11 %) o formas de ECV aterosclerótica establecida como la cardiopatía isquémica (14 %) o el ictus (10 %) (92). Otras comorbilidades son la dislipemia, la disfunción eréctil, la fibrilación auricular, la enfermedad tromboembólica, la esteatosis hepática no alcohólica o la osteoporosis, entre otras (9,93).

1.3.2. Síndrome metabólico

Como se desprende de los datos anteriores, existe una estrecha relación entre la gota y los FRCV, presentando con frecuencia los pacientes con gota dos o más de ellos

(93). De hecho, los términos «hiperuricemia» y/o «gota» aparecen en muchas de las descripciones iniciales del síndrome metabólico.

El concepto del posteriormente conocido como «síndrome metabólico» empezó a forjarse a principios del siglo XX. Desde entonces hasta el momento actual, donde los criterios están más claramente definidos, se han sucedido una serie de descripciones que tienen en común la presencia simultánea en un mismo individuo de múltiples FRCV. En 1923, Kylin describió un grupo de individuos agrupados por presentar HTA, hiperglucemia y gota (94). Veinticinco años después, Vague relacionó la obesidad de distribución androide o troncular con el desarrollo de diabetes, aterosclerosis y gota (95). Pero el concepto de «síndrome metabólico» lo acuñó Haller en 1977, refiriéndose a la asociación entre obesidad, diabetes, dislipemia, hiperuricemia y esteatosis hepática (96), y fue reafirmado por Singer, quien utilizó el término para referirse a pacientes con dislipemia, obesidad, gota, diabetes e HTA (97). En 1989, Reaven desarrolla el concepto de «síndrome X» y propone la resistencia a la insulina como el principal mecanismo fisiopatológico de este síndrome, que reúne otros síntomas como la hiperinsulinemia, la hipertrigliceridemia, el descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la HTA (98). La resistencia a la insulina, de hecho, es uno de los factores que contribuye a la hiperuricemia debido a su influencia negativa en el aclaramiento renal de urato (99). La definición más aceptada en la actualidad y de mayor facilidad de uso en la práctica clínica es la propuesta en 2001 por el *Adult Treatment Panel III* del *National Cholesterol Education Program* (100), aunque posteriormente se han publicado actualizaciones y nuevas definiciones. Este grupo define el síndrome metabólico si se cumplen tres o más factores de entre los siguientes: 1) obesidad central establecida por un perímetro abdominal mayor de 102 centímetros en hombres y de 88 centímetros en

mujeres, 2) hipertrigliceridemia mayor o igual a 150 mg/dl, 3) disminución del colesterol HDL por debajo de 40 mg/dl en hombres y de 50 mg/dl en mujeres, 4) HTA con tensión arterial mayor o igual a 130/85 mm Hg, y 5) glucemia en ayunas mayor de 100 mg/dl.

De forma análoga al crecimiento acelerado de la frecuencia de gota, en la literatura se habla de la epidemia de la obesidad y del síndrome metabólico. Este último se ha asociado de forma independiente con el riesgo de ECV y con la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa. Este riesgo aumentado no parece ser mayor que el de los componentes del síndrome de forma individual, pero se desconoce qué combinaciones de componentes son las de mayor riesgo (101).

1.3.3. Clusters de comorbilidades

Si bien los pacientes con gota presentan comorbilidades asociadas con gran frecuencia, el tipo y las combinaciones posibles son altamente variables por motivos aún desconocidos. Existen tres estudios en pacientes con gota (dos en Europa y uno en Asia Oriental) que realizan un análisis de conglomerados (o *clusters*) para identificar distintos fenotipos en función de las comorbilidades que asocian. La comparativa de los *clusters* descritos en estos tres estudios se muestran en la **Tabla 3**. Como se puede apreciar, la gota se presenta de forma aislada (o con pocas comorbilidades asociadas) únicamente en 12-36 % de los casos. Además, los grupos obtenidos en los diferentes estudios no son exactamente los mismos, posiblemente por la variabilidad entre las poblaciones (diferentes fuentes de pacientes, etnias, características de gota, etc.).

La existencia de estos diferentes *clusters* probablemente refleja diferentes mecanismos fisiopatológicos y diferente base genética que podrían explicar un origen

común de hiperuricemia-gota y las comorbilidades acompañantes o, a la inversa, la repercusión de la hiperuricemia-gota en sus enfermedades acompañantes (93,102,103). Estos grupos pueden ser dinámicos a lo largo del tiempo, en función de la aparición de nuevas comorbilidades en los pacientes con gota. Es más, algunos grupos presentan un mayor riesgo de nuevas comorbilidades. En concreto, el estudio de Huang realizado en Taiwán revela un mayor riesgo de ictus en mujeres con diabetes en comparación con los hombres, especialmente aquellas de mayor edad. Y un análisis posterior del estudio basal de Bevis en Reino Unido muestra que la comorbilidad con mayor incidencia en todos los grupos es la cardiopatía isquémica (39 %) seguida de la HTA (37 %) (103,104).

Tabla 3. Comparativa de estudios publicados sobre pacientes con gota distribuidos por conglomerados en función de sus comorbilidades asociadas

Richette <i>et al.</i> , 2015 (93)	Bevis <i>et al.</i> , 2018 (102)	Huang <i>et al.</i> , 2019 (103)
<p>C1 (12 %): Gota «aislada» C2 (17 %): Obesidad C3 (24 %): Diabetes y síndrome metabólico C4 (28 %): Dislipemia C5 (18 %): Enfermedad cardiovascular y renal y uso de diuréticos</p>	<p>C1 (18 %): Enfermedad renal C2 (36 %): Gota «aislada» C3 (27 %): Enfermedad cardiovascular y diabetes C4 (18 %): Hipertensión arterial y obesidad</p>	<p>Mujeres C1 (47 %): Hipertensión arterial C2 (29 %): Diabetes C3 (24 %): Gota «aislada»</p> <p>Varones C1 (47 %): Hipertensión arterial C2 (17 %): Dislipemia C3 (34 %): Gota «aislada»</p>

C1: Cluster 1; C2: Cluster 2; C3: Cluster 3; C4: Cluster 4; C5: Cluster 5.

1.3.4. Prevalencia de gota en grupos seleccionados

La prevalencia de gota se ha estimado a nivel global pero también en algunos grupos de especial interés, como son los pacientes con ERC, ya que el riñón juega un papel fundamental en la excreción de urato y, además, el urato podría empeorar la función renal. Un estudio realizado en Estados Unidos en 2012 establece en un 24 % la prevalencia de gota en pacientes con una tasa de filtrado glomerular menor de 60 ml/min/1,73m² frente a un 2,9 % en individuos con una función renal normal (105). De forma similar, un estudio alemán estimó una prevalencia de un 24,3 % para este mismo grupo de pacientes, aunque también incluyendo pacientes con una tasa de filtrado glomerular mayor de 60 ml/min/1,73m² y proteinuria manifiesta (106). Un estudio similar en Irlanda en 2019 muestra una prevalencia entre un 17,8 y un 22,8 %, levemente menor en relación a los dos estudios previos, pero igualmente elevada (107). Todos los estudios confirman una elevada prevalencia de gota en pacientes con ERC, que además aumenta con el empeoramiento de la función renal.

1.4. De la gota a la enfermedad cardiovascular. Impacto

1.4.1. La gota es un factor de riesgo cardiovascular independiente

Hasta hace poco, el incremento del riesgo cardiovascular en pacientes con gota se atribuía en su totalidad a los FRCV tradicionales, que son más frecuentes en estos pacientes (90,92). No obstante, diversos estudios han revelado que esta asociación persiste tras ajustar por los FRCV tradicionales y que éstos no explican el exceso de mortalidad en los pacientes con gota, lo que indica que la gota es un FRCV independiente (108–112).

Del mismo modo que en la población general, la ECV constituye la principal causa de mortalidad en pacientes con enfermedades inflamatorias reumáticas, entre las que se encuentra la gota. La mortalidad por cualquier causa en pacientes con gota duplica a la de la población general, principalmente debida a la ECV (113,114). De hecho, un metaanálisis realizado en pacientes con gota demuestra que el incremento de un 29 % de la mortalidad cardiovascular total y de un 42 % de la mortalidad por enfermedad coronaria se atribuye directamente a la gota (112). El riesgo de mortalidad no cardiovascular también se encuentra aumentado en estos pacientes. Algunos estudios han encontrado asociación con neoplasias, infecciones, algunas enfermedades gastrointestinales y la ERC, aunque no son consistentes en todos los casos (113,115–117). De forma muy reciente, se ha publicado un estudio de cohortes en Suecia que confirma un incremento significativo de la mortalidad global en pacientes con gota, manteniéndose elevado en el grupo de mujeres tras su ajuste por edad, sexo y comorbilidades relevantes. Concretamente, los pacientes con gota mostraban un

aumento significativo del riesgo de mortalidad por ECV, ERC y enfermedades gastrointestinales (118).

Junto con el elevado riesgo cardiovascular asociado a la gota, algunas características de la enfermedad parecen potenciarlo todavía más. La presencia de tofos o erosiones óseas, una mayor duración, el patrón oligoarticular o poliarticular de presentación clínica o unos niveles elevados de urato, son predictores de eventos cardiovasculares no mortales y mortales (115,119,120). De hecho, todas estas características son marcadores de enfermedad grave, lo que implica un extenso depósito de cristales y una elevada carga inflamatoria, incluso en el periodo intercrítico (121,122).

1.4.2. Mecanismo: Inflamación

La inflamación, sea cual sea su origen, tiene un papel crucial en el proceso aterogénico; no sólo se considera un FRCV por sí mismo (123), también potencia el efecto de otros FRCV tradicionales.

El aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con gota parece principalmente ligado a la inflamación sistémica asociada a los cristales de UMS, así como a la disfunción endotelial y al estrés oxidativo que ocurre en situaciones de hiperuricemia, aunque el mecanismo último es aún desconocido (124,125).

Durante los ataques, los **cristales de UMS** estimulan la inflamación a través de la producción de interleucina 1 β y de trampas extracelulares de neutrófilos (o NETs, *neutrophil extracellular traps* en inglés), siendo estas últimas, al mismo tiempo,

autorreguladoras de la inflamación y posiblemente responsables de que los ataques no se perpetúen en el tiempo. Durante los periodos intercríticos, también existe un estado de inflamación de bajo grado, tanto en sangre (121) como en líquido sinovial (32) y en tofos (33), asociado al depósito de cristales. En este sentido, se ha evidenciado la persistencia de señal PD ecográfica, de sinovitis por resonancia magnética y la aparición de nuevas erosiones en radiología simple (126,127).

El principal mecanismo patogénico por el que los cristales de UMS desencadenan la cascada inflamatoria es mediante la activación del inflamasoma NLRP3, que es un complejo multiproteico oligomérico formado por las proteínas citosólicas NLRP3, ASC (*apoptosis-associated speck-like protein*) y pro-caspasa 1. Una primera señal induce la expresión de los componentes del inflamasoma en el núcleo celular, a través de un receptor de la inmunidad innata –como el receptor tipo Toll. El inflamasoma se ensambla en respuesta a una segunda señal que desencadena el cristal de UMS cuando entra en contacto con la membrana plasmática de los fagocitos, produciendo la caspasa 1 activa que tiene dos funciones clave. En primer lugar, transforma la pro-interleucina 1 β en su forma madura y biológicamente activa, la interleucina 1 β , que reclutará otras células de la inmunidad innata para producir citocinas que amplíen la cascada y producirá síntomas como la fiebre y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En segundo lugar, transforma la gasdermina D en productos que formarán poros piroptóticos en la membrana plasmática, permitiendo la salida de interleucina 1 β y desestabilizando la integridad celular. Asimismo, otros mecanismos mediados por el cristal de UMS, como la necroptosis, coexisten con el inflamasoma NLRP3, siendo también capaces de desencadenar y potenciar la respuesta inflamatoria (125,128,129).

El papel clave del inflamasoma NLRP3 en la inflamación derivada de los cristales de UMS fue descrito por Martinon en 2006 (130) y posteriormente confirmado en diferentes tipos de cristales (incluyendo los de colesterol) y micropartículas, convirtiéndose así en un mecanismo fisiopatológico común para enfermedades aparentemente diversas (59). No obstante, la vía del inflamasoma NLRP3 no es exclusiva de la inflamación mediada por cristales, sino una respuesta inmune innata frente a múltiples señales de peligro, como agentes infecciosos.

Existe cada vez más evidencia que sugiere que la **hiperuricemia** puede contribuir al desarrollo de enfermedades cardiometabólicas, especialmente la HTA y la ERC, pero también la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes (131). Además de los cristales de UMS, el urato soluble también puede favorecer el desarrollo de estas enfermedades (125). A nivel intracelular, el urato soluble estimula la inmunidad innata, produce radicales libres, activa el sistema renina-angiotensina y altera la liberación de óxido nítrico, lo que induce inflamación, estrés oxidativo, disfunción endotelial y vasoconstricción renal, respectivamente (132–134). Mientras que el urato soluble intracelular sería responsable de los efectos a nivel cardiometabólico, la fracción extracelular estaría involucrada en el desarrollo de los depósitos de cristales de UMS y su inflamación asociada (135).

Desde 1984 existen estudios que proponen la presencia de cristales de UMS en las paredes arteriales y en las válvulas cardíacas. Inicialmente, en los estudios de Patetsios y Park, se emplearon la inmunohistoquímica y la microscopía polarizada (136,137). De forma más reciente, tras la aparición de la DECT, se ha corroborado este hallazgo (138–142), incluso con la confirmación histológica de los cristales de UMS en

algunos casos. No obstante, la presencia de estos depósitos se ha puesto en duda por algunas cuestiones. Por un lado, la pobre especificidad de la DECT, dado que se han encontrado depósitos de cristales de UMS en individuos normouricémicos (138). Por otro lado, la estrecha asociación de los depósitos de cristales de UMS con las calcificaciones vasculares (138,140,141). Por último, la ausencia de modificación con TRU (141).

1.4.3. Identificación de pacientes de alto riesgo

La aterosclerosis carotídea subclínica, en especial las placas de ateroma, supone un muy elevado riesgo cardiovascular de acuerdo a las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (143,144) y está asociada al desarrollo de ictus y cardiopatía isquémica (84,86). Su prevalencia en pacientes con gota varía entre el 29,1 y el 48,9 % (145–148) y es posiblemente mayor que en los pacientes sin gota. En un estudio en España, la identificación ecográfica de aterosclerosis carotídea subclínica permitió reclasificar a un 27,8 % de nuevos pacientes con gota al nivel de muy alto riesgo cardiovascular, independiente de otros FRCV (148). Desde otro punto de vista, un estudio neerlandés calculó el SCORE de Países Bajos en nuevos pacientes con gota, inicialmente sin incluir la gota y posteriormente incluyéndola como enfermedad inflamatoria crónica (equiparable a artritis reumatoide), lo que supuso una reclasificación del riesgo cardiovascular al nivel máximo en un 28,3 % de casos (149).

Estos estudios muestran el bajo rendimiento de las herramientas de evaluación de riesgo, como FHS o SCORE, para predecir el riesgo cardiovascular en pacientes con gota, probablemente debido a que únicamente consideran los FRCV tradicionales y no

otros factores relacionados con la gota como la inflamación o la hiperuricemia, entre otros. Por este motivo, se necesita un modo más preciso de identificar a aquellos pacientes con un alto riesgo, como podría ser el cribado ecográfico de placas carotídeas. Dos estudios previos no demostraron una asociación entre algunas características clínicas de la enfermedad (como los tofos) y la presencia de aterosclerosis subclínica (147,148). De forma más reciente, y con la aparición de la DECT, se ha relacionado la extensión del depósito de cristales con el riesgo cardiovascular, en términos de FHS y de mortalidad (150,151). Dado el limitado acceso a la DECT, queda por dilucidar si la ecografía musculoesquelética, en términos de extensión de depósito, puede aportar el mismo valor predictivo, además de permitir evaluar la inflamación subclínica persistente (por señal PD).

1.4.4. Tratamiento de la gota y la inflamación: Doble finalidad

Tal y como ocurre en otras enfermedades inflamatorias crónicas, es probable que un manejo precoz y adecuado de la gota contribuya a disminuir su riesgo cardiovascular asociado (152).

Teniendo en cuenta que los depósitos de cristales de UMS se disuelven cuando las cifras de uricemia se mantienen por debajo de su umbral de saturación (153,25), conduciendo al cese de las manifestaciones clínicas de la gota, el empleo de la **TRU** quizás sea capaz de reducir el estado proaterogénico en estos pacientes. Sin embargo, los datos obtenidos en este aspecto hasta el momento son contradictorios y provienen de estudios de base poblacional, ya que no se han realizado ensayos clínicos dirigidos al respecto. Mientras que algunos estudios no consiguieron demostrar un beneficio

cardiovascular de la TRU en gota (154,155), en un estudio de cohortes poblacional realizado en Taiwán se observó que su uso se asociaba a tasas de supervivencia (tanto cardiovascular como global) significativamente superiores a las de aquellos que no la recibieron (156). Otro estudio canadiense muestra que, en los pacientes con insuficiencia cardíaca, el diagnóstico de gota asocia mayor riesgo de reingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca y de muerte por cualquier causa, y que el uso de alopurinol en este grupo disminuye el riesgo de estos eventos con respecto a los pacientes no tratados (157). Asimismo, no alcanzar la diana terapéutica de urato sérico establecida en menos de 6 mg/dl (34) se ha asociado de forma reciente con peor tasa de supervivencia, principalmente de causa cardiovascular (158).

A raíz de los datos de los estudios pivotaes de febuxostat, se planteó si el tipo de TRU podía presentar diferentes resultados a nivel cardiovascular, o ser particularmente perjudicial. En el ensayo clínico de seguridad CARES, publicado en 2018 y solicitado por la *Food and Drug Administration*, febuxostat no fue inferior a alopurinol en relación al desarrollo de eventos cardiovasculares en pacientes con gota y ECV, aunque se detectó una tasa incrementada de mortalidad por cualquier causa y de origen cardiovascular (159). Numerosos problemas metodológicos pusieron en duda estos resultados, que no se vieron refrendados en el ensayo FAST solicitado por la *European Medicines Agency* (160), en un análisis secundario del recientemente publicado ensayo *Veterans Affairs Stop GOUT* (161) y en un metaanálisis que incluía todos los estudios de intervención comparativos entre alopurinol y febuxostat y grandes estudios de cohortes (162). Por otro lado, parece que puede haber datos diferenciales entre inhibidores de la xantina oxidasa y uricosúricos, pero este hecho no ha sido evaluado formalmente en ensayos clínicos.

En el ámbito de la hiperuricemia asintomática, la TRU también ha mostrado un beneficio cardiovascular, en este caso con una amplia variedad de estudios que lo sustentan. Un estudio retrospectivo revela que una dosis a partir de 300 mg/dl de alopurinol comporta un riesgo menor de eventos cardiovasculares y de mortalidad por cualquier causa (163). En un ensayo clínico español en pacientes con ERC, alopurinol también reduce el riesgo cardiovascular y de hospitalización (164). Así, un metaanálisis reciente concluye que alopurinol reduce significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con hiperuricemia asintomática (165). Con respecto a febuxostat existen dos ensayos clínicos recientes: el estudio FREED, donde el fármaco reduce el riesgo de eventos cardiovasculares (especialmente a nivel renal), y el estudio PRIZE donde, a pesar de no frenar la progresión del GIM, tampoco aumenta la incidencia de mortalidad cardiovascular y global (166,167).

Por otro lado, en adolescentes con HTA de inicio reciente, la TRU ha demostrado disminución de la tensión arterial (168), aunque no de forma homogénea (169).

El control de la inflamación también parece tener un beneficio cardiovascular. La **colchicina** se emplea en la gota para la prevención y tratamiento de los episodios de inflamación aguda, pero además, dos estudios han mostrado menores tasas de ECV y mortalidad en pacientes con gota (170,171). De igual manera, el fármaco se ha mostrado beneficioso en prevención secundaria de ECV establecida (172,173). De hecho, dos ensayos clínicos realizados con colchicina (COLCOT en 2019 y LoDoCo2 en 2020) revelan un riesgo significativamente menor de eventos cardiovasculares con respecto al placebo, en los pacientes con un infarto agudo de miocardio reciente o con cardiopatía isquémica crónica (174,175). Un ensayo posterior no encontró diferencias, aunque

contaba con un tamaño muestral considerablemente inferior (176). **Canakinumab** es un fármaco inhibidor de la interleucina 1 β , indicado en pacientes con ataques frecuentes de gota con contraindicación o mala respuesta a antiinflamatorios no esteroideos o colchicina, así como para enfermedad de Still y síndromes de fiebre periódica. El ensayo CANTOS, realizado en pacientes con un infarto agudo de miocardio previo, mostró una reducción significativa de eventos cardiovasculares para canakinumab con respecto a placebo, de forma independiente a los fármacos hipolipemiantes (177). Este hallazgo subraya la importancia del bautizado como «riesgo residual inflamatorio» en el que, debido a la inflamación, los pacientes continúan desarrollando eventos cardiovasculares a pesar de un tratamiento hipolipemiante agresivo.

2. JUSTIFICACIÓN, PREGUNTAS E HIPÓTESIS

2.1. Primer artículo

2.1.1. Justificación

Aunque la relación entre la gota y la ECV establecida es bien conocida, hasta la fecha no se han realizado estudios epidemiológicos que estimen la frecuencia de gota-hiperuricemia en este grupo. La gota tiene una importante repercusión en la morbilidad y en la mortalidad cardiovascular y no cardiovascular, por lo que es necesario definir el alcance de la misma (su prevalencia y sus características clínicas) y cómo de óptimo es su manejo en pacientes con ECV.

Como se ha comentado, la prevalencia de gota a nivel global alcanza el 6,8 %, situándose entre el 1 y el 4 % en los países europeos y concretamente en el 2,4 % en España. Por otro lado, según la Encuesta Nacional de Salud en España 2017 (178), el FRCV tradicional más frecuente es la HTA (19,8 %), seguido de la dislipemia (17,9 %) y la diabetes (7,8 %). Tres años más tarde, en 2020, la Encuesta Europea de Salud en España confirmó estos resultados (179): 19,0, 15,3 y 7,5 %, respectivamente. Sin embargo, a pesar de una elevada y no desdeñable prevalencia de la gota, hasta el momento apenas existen menciones de la misma como FRCV independiente en las diferentes y actualizadas guías internacionales de manejo de la ECV. Las estrategias de control de riesgo cardiovascular iniciadas en el momento del evento (prevención secundaria) están enfocadas en el control de los FRCV tradicionales, a excepción de la guía de insuficiencia cardíaca, que contiene un apartado que incluye recomendaciones concretas sobre TRU en pacientes con gota, especialmente por su relación con el uso de diuréticos (180). Basado en la evidencia disponible, estas estrategias podrían complementarse con un manejo adecuado de la gota. Para ello, los médicos especialistas en ECV juegan un papel

muy importante en el inicio temprano de la prevención cardiovascular, especialmente en la secundaria, por lo que su implicación en el abordaje de la gota se hace cada vez más imprescindible.

Por tanto, la confirmación de una alta prevalencia de gota con un manejo subóptimo en pacientes con eventos cardiovasculares podría descubrir un área de mejora en las estrategias de prevención secundaria.

2.1.2. Pregunta de investigación

¿Cuál será la prevalencia de gota en pacientes ingresados por evento cardiovascular en un hospital terciario en España?

2.1.3. Hipótesis

- La prevalencia de gota en pacientes ingresados por evento cardiovascular será elevada y notablemente mayor que la observada en la población adulta española.
- La gota estará infrarregistrada tanto en las historias clínicas como en los informes de alta de hospitalización de los pacientes ingresados por eventos cardiovasculares.
- El manejo de la gota en pacientes con ECV establecida será subóptimo con respecto a las recomendaciones, con niveles de uricemia por encima del objetivo terapéutico y con un uso insuficiente de TRU.

2.2. Segundo artículo

2.2.1. Justificación

La mayoría de pacientes con gota presentan un muy alto riesgo cardiovascular, con frecuente presencia de placas carotídeas. Las herramientas de predicción de riesgo, como SCORE o FHS, han demostrado ser poco precisas en la evaluación de este riesgo, lo que indica la necesidad de optimizar las estrategias de prevención, incluyendo el tratamiento de la gota al del resto de FRCV tradicionales. Dada la limitada disponibilidad y el elevado coste de la DECT, la ecografía musculoesquelética se postula como un elemento clave, aunque queda pendiente dilucidar si es capaz de aportar el mismo valor predictivo que DECT.

Aunque los pacientes con gota asocian un gran número de FRCV tradicionales, la inflamación asociada a los cristales de UMS, tanto en los ataques como en el periodo intercrítico, parece contribuir de forma independiente a la aparición de aterosclerosis. No obstante, hasta el momento no se han identificado características clínicas de gota relacionadas con la presencia de aterosclerosis subclínica, por lo que queda por explorar la asociación entre sus características ecográficas, que traducen depósito de cristales (signo de DC, agregados y tofos) e inflamación asociada (señal PD), y la aterosclerosis carotídea.

2.2.2. Pregunta de investigación

¿Se relacionan el depósito de cristales de UMS y su inflamación con la presencia de aterosclerosis carotídea en pacientes con gota?

2.2.3. Hipótesis

La extensión del depósito de cristales de UMS y de la inflamación asociada se relacionará con aterosclerosis subclínica carotídea en pacientes con gota.

3. OBJETIVOS

3.1. General

Profundizar en el estudio de la relación entre la gota y la ECV, en términos de prevalencia y de relación con la aterosclerosis.

3.2. Primer artículo

3.2.1. Objetivo primario

- Estimar la prevalencia de gota en pacientes ingresados por evento cardiovascular.

3.2.2. Objetivos secundarios

- Evaluar la tasa de registro de gota en las historias clínicas e informes de alta de hospitalización de los pacientes con eventos cardiovasculares.
- Caracterizar la gota en términos de características clínicas y manejo en este grupo de pacientes.
- Identificar predictores para la presencia de gota en pacientes con ECV establecida.

3.3. Segundo artículo

3.3.1. Objetivo primario

- Establecer la asociación entre la extensión de los signos ecográficos de depósito de cristales de UMS y la presencia de aterosclerosis carotídea en pacientes con gota.

3.3.2. Objetivos secundarios

- Establecer la asociación entre el grado de inflamación ecográfica y la presencia de aterosclerosis carotídea en pacientes con gota.
- Estimar la correlación entre la extensión de los signos ecográficos de depósito de cristales de UMS y el grado de inflamación ecográfica.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Primer artículo

4.1.1. Diseño

Estudio observacional, descriptivo y transversal.

4.1.2. Ámbito

Este estudio se ha realizado en los servicios de Cardiología, Neurología y Cirugía Vascular del Hospital General Universitario de Alicante, en el período comprendido entre enero y octubre de 2018. Se trata de un hospital terciario, público, con una cobertura de 267.960 habitantes (en el año 2017), de población eminentemente urbana y con un ligero predominio de mujeres (+4,4 %). Cabe destacar que la cobertura es mayor para los servicios de Neurología y Cirugía Vascular, dado que son servicios de referencia para otros departamentos de salud, particularmente para la atención a la ECV aterosclerótica.

4.1.3. Población

Criterio de inclusión

- Pacientes ingresados por uno de los siguientes eventos cardiovasculares en los servicios mencionados, definido por diagnóstico clínico establecido por el médico especialista:
 - Síndrome coronario agudo o enfermedad coronaria que precisa revascularización.

- Insuficiencia cardíaca de novo o crónica descompensada.
- Ictus (isquémico o hemorrágico) o accidente isquémico transitorio.
- Enfermedad arterial periférica aguda o crónica que precisa revascularización.

Criterios de exclusión

- Diagnóstico registrado de otra enfermedad inflamatoria articular, para evitar confusión con la gota en cuanto a la presentación clínica:
 - Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico.
 - Espondiloartritis (incluyendo artritis psoriásica).
 - Artritis reumatoide.
 - Lupus eritematoso sistémico y otras conectivopatías.
- Negativa o imposibilidad (por afasia o barrera idiomática) de firmar el consentimiento informado.

Tamaño muestral

En el momento del diseño del estudio, la prevalencia de gota en población general en España era desconocida. Posteriormente, en un estudio poblacional nacional, se ha comunicado una prevalencia de 2,4 % (1). Sin embargo, para el presente cálculo tomamos un estudio regional en Cataluña llevado a cabo previamente en el ámbito

sobre todo de la atención primaria, que estimó una prevalencia de gota de 3,3 % (181). El presente trabajo se centra en población con ECV establecida, donde hay un riesgo incrementado de desarrollo de gota, por lo que los autores consideramos que la prevalencia en este caso se aproximaría al 6 %. Teniendo en cuenta esta estimación, una potencia del 80 %, un nivel de significación del 95 % y asumiendo una negativa para participar en el estudio de un 10 % de pacientes, se estimó un tamaño muestral mínimo de 262 sujetos.

Muestreo

Muestreo sistemático, no consecutivo.

Se aplicaron los criterios de selección a todos los pacientes ingresados en el servicio de Cardiología durante la segunda semana de los meses impares, en el servicio de Neurología durante la cuarta semana de los meses impares y en el servicio de Cirugía Vascolar durante la tercera semana de los meses pares.

4.1.4. Variables

Variable de resultado principal

- **Prevalencia de gota.** La gota fue definida mediante una de las opciones siguientes (o ambas):
 - Diagnóstico realizado previamente (por clínica o por comprobación de cristales) y registrado en la historia clínica electrónica.

- Diagnóstico por entrevista presencial con el paciente en contexto del estudio, utilizando el set clínico de los criterios de clasificación ACR/EULAR 2015 (24): «Episodio/s sintomático/s definidos por la afectación de articulación periférica/bursa con eritema alrededor, imposibilidad para soportar la presión o el tacto sobre ésta y con gran dificultad para caminar o incapacidad para usar la articulación. Siendo la duración máxima del dolor menos de 24 horas, consiguiendo la resolución de los síntomas en menos de 14 días y alcanzando entre episodios sintomáticos, el nivel basal previo». Este set clínico de criterios tiene una elevada sensibilidad, especificidad y área bajo la curva (85 %, 78 % y 0,89, respectivamente) (182); frente al 92, 89 y 0,95 de los criterios globales.

Variables de resultado secundarias

- **Registro de gota como diagnóstico secundario en los informes de alta de hospitalización por eventos cardiovasculares** del Hospital General Universitario de Alicante en los dos años previos (2016 y 2017), codificado como M10.X según la 10ª edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades.
- **Relacionadas con las características clínicas de la gota:**
 - Nivel de uricemia en el momento del evento cardiovascular (mg/dl).
 - Mediana del nivel de uricemia en los cinco años previos (mg/dl).
 - Años desde el primer ataque (por anamnesis).

- Número de ataques (por anamnesis).
- Presencia de tofos subcutáneos (por examen físico).
- **Relacionadas con los tratamientos para la gota** (por anamnesis y revisión de historia clínica electrónica):
 - Uso de TRU: actual o previo, dosis y tipo (alopurinol, febuxostat o benzbromarona).
 - Uso de colchicina: actual o previo.
 - Uso de antiinflamatorios no esteroideos para los ataques.

Variables explicativas

- Edad en años.
- Somatometría (por anamnesis): altura (m), peso (kg), IMC (kg/m²).
- Sexo.
- Grupo étnico: caucásico, hispano, árabe, romaní, asiático o africano.
- FRCV como HTA, diabetes y dislipemia (registrados en la historia clínica electrónica o por uso de tratamiento específico).
- Consumo actual de tabaco y de alcohol (por anamnesis).
- Evento cardiovascular actual y fecha de aparición:
 - i. Síndrome coronario agudo o enfermedad coronaria que precisa revascularización.

- ii. Insuficiencia cardíaca de novo o crónica descompensada.
 - iii. Ictus (isquémico o hemorrágico) o accidente isquémico transitorio.
 - iv. Enfermedad arterial periférica aguda o crónica que precisa revascularización.
- Eventos cardiovasculares previos (registrados en la historia clínica electrónica).
 - Tasa de filtrado glomerular en el momento del evento cardiovascular (ml/min/1,73m², estimada según la fórmula CKD-EPI [*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*] (183)).
 - Mediana de la tasa de filtrado glomerular en los dos años previos (ml/min/1,73m², estimada según la fórmula CKD-EPI).
 - Presencia de ERC, definida por una mediana de la tasa de filtrado glomerular <60 ml/min/1,73m² en los dos años previos.
 - Uso actual de fármacos (registrados en la historia clínica electrónica): betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertora de angiotensina, bloqueantes del receptor de la angiotensina II, bloqueantes de los canales de calcio, tiazidas, diuréticos de asa, antagonistas de la aldosterona, antiplaquetarios, anticoagulantes, hipolipemiantes y antidiabéticos.

4.1.5. Procedimientos

Para la obtención de las variables, se realizó una única entrevista presencial a los participantes durante el ingreso hospitalario en los respectivos servicios.

Posteriormente, la información se corroboró y se completó con los datos de su historia clínica electrónica. Se empleó un formulario de recogida de datos. En ningún caso la participación en el estudio supuso prolongación de su estancia hospitalaria, intervención sobre su tratamiento ni visitas extra a consultas.

Para corroborar el infrarregistro de gota en este grupo de pacientes, se contactó con el servicio de Admisión y Documentación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante para obtener el registro de la gota como diagnóstico secundario en los informes de alta de hospitalización por eventos cardiovasculares en 2016 y 2017 de los servicios implicados.

Los datos recogidos fueron transcritos y almacenados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel para su posterior análisis, con acceso exclusivo de los investigadores del estudio.

4.1.6. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentaron como medidas de tendencia central (media, mediana) con medidas de dispersión (desviación estándar, rangos intercuartílicos) y las variables cualitativas como frecuencias y porcentajes.

Para la variable de resultado principal (prevalencia de gota), se estimó su intervalo de confianza del 95 %.

Para la comparación por subgrupos, se emplearon las pruebas estadísticas t de Student, test de Chi-cuadrado y test exacto de Fisher.

Para determinar las variables cardiovasculares predictoras de la presencia de gota, inicialmente se realizó un análisis univariante para cada una de las variables mediante test de Chi-cuadrado y se estimaron sus odds ratio con regresión logística simple. Aquellas que se asociaron de forma estadísticamente significativa con gota o aquellas próximas a la significación ($p < 0,100$) se incluyeron en un modelo de regresión logística multivariante.

Para este estudio se estableció un nivel de significación inferior a 0,050.

El análisis estadístico del estudio se realizó mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics® para Windows, versión 25.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

4.1.7. Aspectos éticos

Esta investigación fue evaluada y aprobada por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante-Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) [2018-004; PI2018/071] (ver **anexo IV**). De acuerdo a la Declaración de Helsinki, tras explicar brevemente el objetivo del estudio a los candidatos, se obtuvo el consentimiento informado escrito de todos los sujetos participantes (o de su representante legalmente autorizado).

4.2. Segundo artículo

4.2.1. Diseño

Estudio observacional, analítico y transversal.

4.2.2. Ámbito

Este estudio se ha desarrollado en la sección de Reumatología del Hospital General Universitario de Alicante, en el período comprendido entre diciembre de 2017 y junio de 2020. Se trata de un hospital terciario, público, con una cobertura de 267.960 habitantes (en el año 2017), de población eminentemente urbana y con un ligero predominio de mujeres (+4,4 %).

4.2.3. Población

Criterio de inclusión

- Pacientes atendidos por primera vez en la sección de Reumatología de este centro y diagnosticados de gota mediante identificación de cristales de UMS en líquido sinovial o en material de tofo.

Criterios de exclusión

- Uso de TRU en los seis meses previos.

- Negativa o imposibilidad (por afasia o barrera idiomática) de firmar el consentimiento informado.

Tamaño muestral

La prevalencia de placa de ateroma en las arterias carótidas de pacientes con gota oscila entre un 29,1 y un 48,9 % (145,147,148). Considerando una prevalencia de placa de ateroma carotídea del 40 %, una potencia del 80 %, un nivel de significación del 95 % y asumiendo una negativa para participar en el estudio de un 10 % de pacientes, se estimó un tamaño muestral mínimo de 86 sujetos.

Muestreo

Muestreo consecutivo de casos incidentes.

4.2.4. Variables

Variables de resultado

Estas variables, desarrolladas ampliamente en la Introducción (apartado 1.2.6), han sido evaluadas mediante **ecografía carotídea** bilateral, de acuerdo al consenso de Mannheim (83):

- **GIM aumentado** (>0,9 mm (184); mediante sistema de medición automatizado).
- **Presencia de placas de ateroma** (unilateral o bilateral).

Variables explicativas principales

Estas variables han sido evaluadas mediante **ecografía musculoesquelética**, de acuerdo a las definiciones de OMERACT de lesiones elementales de depósito de cristales de UMS (28), desarrolladas también en la Introducción (apartado 1.1.3), y según una escala de puntuación semicuantitativa para la inflamación asociada (30).

- **Signo de DC.**
- **Agregados.**
- **Tofos.**
- **Señal PD.**

Variables explicativas secundarias

- Características demográficas:
 - Edad en años.
 - Sexo.
 - Grupo étnico: caucásico, hispano, árabe, romaní, asiático o africano.
- Características clínicas:
 - Nivel de uricemia en el momento del diagnóstico (mg/dl).
 - Tasa de filtrado glomerular en el momento del diagnóstico (ml/min/1,73m², estimada según la fórmula CKD-EPI).

- ERC, definida por una tasa de filtrado glomerular <60 ml/min/1,73m², estimada según la fórmula CKD-EPI.
- ERC estadio 4-5, definida por una tasa de filtrado glomerular <30 ml/min/1,73m², estimada según la fórmula CKD-EPI.
- Colesterol LDL en el momento del diagnóstico (mg/dl).
- Somatometría en el momento del diagnóstico (por examen físico): altura (m), peso (kg), IMC (kg/m²).
- Obesidad, definida por IMC ≥ 30 kg/m².
- Consumo de tabaco (por anamnesis).
- HTA (diagnóstico clínico registrado en la historia clínica electrónica o por uso de tratamiento específico).
- Diabetes (diagnóstico clínico registrado en la historia clínica electrónica o por uso de tratamiento específico).
- Dislipemia (diagnóstico clínico registrado en la historia clínica electrónica o por uso de tratamiento específico).
- Uso de diuréticos que aumentan la uricemia (registrado en la historia clínica electrónica): diuréticos de asa y tiazidas.
- Uso de hipolipemiantes (registrado en la historia clínica electrónica): estatinas, fibratos o ezetimiba.

- Historia de ECV (registrada en la historia clínica electrónica): cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica incluyendo aneurismas de aorta.
 - SCORE.
 - FHS o REGICOR.
 - Categorías de riesgo cardiovascular según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Aterosclerosis de 2019 para el tratamiento de las dislipidemias (73).
- Características de la gota:
- Años desde el primer ataque hasta el diagnóstico (por anamnesis).
 - Número de ataques (por anamnesis).
 - Número de articulaciones afectadas (por anamnesis).
 - Presencia de tofos subcutáneos (por examen físico).
 - Patrón del ataque actual (por examen físico): monoarticular, oligoarticular o poliarticular.
 - Uso de profilaxis de ataques en el momento de la realización de la ecografía, tipo (colchicina, antiinflamatorios no esteroideos o prednisona) y dosis (mg/día).

4.2.5. Procedimientos

El manejo clínico de los participantes se llevó a cabo según criterio de su reumatólogo y de acuerdo a la práctica clínica. Las variables clínicas fueron recogidas por el reumatólogo que atendía al paciente en la consulta y las analíticas se añadieron a la petición que se realiza de forma habitual en la práctica clínica tras un diagnóstico de gota, por lo que en ningún caso supuso extracciones sanguíneas adicionales.

Los participantes fueron remitidos para una evaluación ecográfica musculoesquelética y carotídea. Los dos ecografistas (AMS y MA) que realizaron el estudio tenían experiencia acreditada en ecografía vascular y musculoesquelética (AMS: 20 años de experiencia, competencia nivel 2 de la *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology*, y profesor de la Escuela de Ecografía de la Sociedad Española de Reumatología; MA: 10 años de experiencia, certificado por la Escuela de Ecografía de la Sociedad Española de Reumatología). Ambos desconocían los datos clínicos y de laboratorio de los participantes, a los que previamente se pidió que no hablaran sobre su enfermedad ni tratamientos.

El ecógrafo utilizado fue el equipo Mindray DC-70 (Mindray Medical International Ltd., Shenzhen, PRC), con una sonda lineal de alta frecuencia (6-14 MHz) (modelo L14-6NE) y modalidades en escala de grises y Doppler. Se utilizaron frecuencias de al menos 12 MHz para la evaluación de lesiones elementales; la evaluación de la señal PD se optimizó ajustando la ganancia, reduciendo la frecuencia de repetición del pulso y colocando la caja de color en la región de interés.

Para la **evaluación musculoesquelética**, seguimos un sistema de puntuación binario (presencia/ausencia) a nivel de la región anatómica, como Naredo *et al.* (185).

Los dominios fueron «lesiones elementales de depósito de cristales de UMS» (signo de DC, agregados y tofos) (**Figura 2a,b,c**), siguiendo las definiciones de OMERACT (28), e «inflamación», evaluada por la presencia de señal PD local (**Figura 2d**) y clasificada en una escala de puntuación semicuantitativa de 0 a 3 (30). Las regiones evaluadas, adaptadas de Naredo *et al.* (185), fueron las muñecas (articulaciones radiocarpianas y mediocarpianas), las segundas articulaciones metacarpofalángicas y las primeras metatarsofalángicas, y los tendones tricipitales y patelares con sus entesis. Para las exploraciones de las extremidades superiores, los participantes permanecieron sentados, con las manos sobre una superficie plana para las exploraciones de las manos y con una flexión del codo de 90 grados para las exploraciones de los tendones tricipitales. Para las exploraciones de las extremidades inferiores, los participantes se colocaron en posición supina, con una flexión de la rodilla de 90 grados para las exploraciones de los tendones patelares y de los pies. Todas las regiones se examinaron de forma longitudinal haciendo barrido de todo el ancho de sus vertientes dorsales; para las segundas articulaciones metacarpofalángicas y las primeras metatarsofalángicas, también se examinaron sus vertientes radiales y mediales, respectivamente.

Las **arterias carótidas** se escanearon bilateralmente en busca de un GIM aumentado y de placas de ateroma, de acuerdo al consenso de Mannheim (83) (**Figura 3**). Los participantes se colocaron en posición supina con una leve hiperextensión del cuello. Las carótidas comunes y sus ramas se escanearon de forma longitudinal y transversal en busca de placas, mientras que el GIM se midió longitudinalmente en las carótidas comunes.

4.2.6. Análisis estadístico

En el estudio descriptivo, las variables cualitativas se presentaron como frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas como media (desviación estándar) en el caso de las que siguen la normalidad o como mediana (rango intercuartílico) en el caso contrario. Se categorizaron tres variables cuantitativas según las definiciones estándar: obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), ERC (tasa de filtrado glomerular $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, según la ecuación CKD-EPI) y ERC grave estadio 4-5 (tasa de filtrado glomerular $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, según la ecuación CKD-EPI).

Para conocer la fiabilidad intraobservador e interobservador, ambos ecografistas realizaron la evaluación ecográfica musculoesquelética y carotídea a tres pacientes en el mismo día, repitiéndola dos semanas después. La fiabilidad fue evaluada mediante el test κ de Cohen. La κ para la concordancia intraobservador osciló entre 0,65 y 0,75 ($p < 0,001$); para la concordancia interobservador, la κ fue de 0,66 ($p = 0,001$). Estos resultados indican un buen grado de acuerdo, similar al obtenido en el trabajo de Naredo *et al.* (185).

Se tomó la suma de localizaciones que mostraban lesiones elementales de depósito de cristales de UMS o señal PD positiva (≥ 1) para evaluar la carga de cristales y la carga inflamatoria, respectivamente. Se proporcionaron las puntuaciones sumatorias de las localizaciones con depósito (global e individualmente para cada lesión elemental: signo de DC, agregados y tofos) y con señal PD positiva.

Para el análisis de asociación se empleó regresión logística simple, considerando el GIM aumentado o la presencia de placas de ateroma como las variables dependientes. Se realizó un análisis de sensibilidad, limitando la señal PD positiva a los grados 2 o 3,

que representan una importante carga inflamatoria, ya que, en ocasiones, es posible encontrar una señal PD grado 1 en individuos sanos (186).

Se analizó la correlación entre el número de localizaciones con signos de depósito y con señal PD positiva mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

Para este estudio se estableció un nivel de significación inferior a 0,050.

El análisis estadístico del estudio se realizó mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics® para Windows, versión 25.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

4.2.7. Aspectos éticos

Esta investigación fue evaluada y aprobada por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante-Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) [PI2018/027] (ver **anexo V**). De acuerdo a la Declaración de Helsinki, tras explicar brevemente el objetivo del estudio a los candidatos, se obtuvo el consentimiento informado escrito de todos los sujetos participantes (o de su representante legalmente autorizado).

5. RESULTADOS

5.1. Primer artículo

Calabuig I, Gómez-Garberí M, Andrés M. **Gout Is Prevalent but Under-Registered Among Patients With Cardiovascular Events: A Field Study.** *Front Med (Lausanne)*. 2020 Sep 29;7:560.

<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00560>

Frontiers in Medicine

Fuente de impacto: WOS (JCR) año 2020

Factor de impacto: 5.091

Edición: Science Citation Index Expanded (SCIE)

Categoría: MEDICINE, GENERAL & INTERNAL

Posición: 28/167, Cuartil 1

5.1.1. Objetivos

Objetivo primario

- Estimar la prevalencia de gota en pacientes ingresados por evento cardiovascular.

Objetivos secundarios

- Evaluar la tasa de registro de gota en las historias clínicas e informes de alta de hospitalización de los pacientes con eventos cardiovasculares.
- Caracterizar la gota en términos de características clínicas y manejo en este grupo de pacientes.
- Identificar predictores para la presencia de gota en pacientes con ECV establecida.

5.1.2. Resultados

Inicialmente, 299 sujetos fueron evaluados para su inclusión en el estudio. Tras la exclusión de 33 de ellos, la muestra final del estudio fue de 266 participantes. Los motivos de la exclusión fueron tener un diagnóstico registrado de otra enfermedad inflamatoria articular en 16 casos y negativa o imposibilidad de firmar el consentimiento informado en 17 casos.

Los participantes fueron predominantemente hombres (69,9 %) y caucásicos (96,6 %), con una edad media de 68 años. Los eventos cardiovasculares que motivaron el ingreso hospitalario fueron enfermedad arterial periférica (47,4 %), ictus o accidente isquémico transitorio (20,7 %), síndrome coronario agudo (18,8 %) e insuficiencia cardíaca (13,1 %).

La gota se identificó en 40 individuos; por tanto, la prevalencia fue del 15,0 % (intervalo de confianza del 95 % 10,9-19,2 %). La prevalencia de gota en aquellos pacientes con ECV establecida fue del 17,0 %, mientras que en aquellos ingresados por un primer evento fue del 12,6 % ($p = 0,318$).

El diagnóstico previo de gota se encontró registrado en la historia clínica electrónica en 26 pacientes (65,0 %), ya sea basado en la clínica (50,0 %; $n = 20$) o probado con cristales (15,0 %; $n = 6$). Así, en los restantes 14 pacientes (35,0 %), el diagnóstico no constaba en la historia clínica electrónica y fue descubierto por entrevista. Todos los pacientes con gota probada por cristales habían sido previamente atendidos por Reumatología. En cuanto a los informes de alta de hospitalización por eventos cardiovasculares en los servicios de interés durante los años 2016 y 2017 ($n =$

1322 y 1263, respectivamente), la gota se codificó como diagnóstico secundario en 19 (1,4 %) y 33 (2,6 %) sujetos, respectivamente, lo que también indica su infrarregistro.

Los pacientes con gota eran significativamente más mayores y con mayor nivel de ERC y de uso de diuréticos. No se observaron diferencias en otras variables.

La enfermedad era de larga evolución, aunque se refirió un bajo número de ataques y de articulaciones afectadas, y no se observaron tofos subcutáneos en muchos de los pacientes. A pesar de que el 70 % de los pacientes habían recibido TRU en algún momento, solo la mitad seguían tratados al ingreso. Los niveles de uricemia no estaban adecuadamente controlados, ni en el momento del evento cardiovascular ni en los cinco años previos, estando solo un tercio de los pacientes en objetivo de uricemia en el momento del ingreso (38,5 % con TRU). El uso profiláctico de colchicina fue escaso, en contraste con el amplio uso de antiinflamatorios no esteroideos a pesar del contexto cardiovascular.

El único predictor independiente de gota fue la existencia previa de hiperuricemia (odds ratio 2,9; intervalo de confianza del 95 % 1,2-7,1). Si la hiperuricemia no se incluía en el modelo, el único predictor independiente fue la ERC (odds ratio 3,0; intervalo de confianza del 95 % 1,4-6,6).

Por tanto, la gota, una de las pocas enfermedades reumáticas crónicas que tiene tratamiento curativo, es altamente prevalente entre los pacientes ingresados por evento cardiovascular (seis veces mayor que en la población adulta española), con una importante falta de registro y con un manejo subóptimo, a pesar de tratarse de un FRCV independiente bien establecido.



Gout Is Prevalent but Under-Registered Among Patients With Cardiovascular Events: A Field Study

Irene Calabuig^{1†}, Miguel Gómez-Garberí² and Mariano Andrés^{1,2†}

¹ Sección de Reumatología, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, Spain, ² Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Alicante, Spain

OPEN ACCESS

Edited by:

Cristina Vassalle,
Gabriele Monasterio Tuscany
Foundation Consiglio Nazionale delle
Ricerche, Italy

Reviewed by:

Alberto Milan,
University of Turin, Italy
Blanka Stiburkova,
Institute of Rheumatology, Czechia

*Correspondence:

Irene Calabuig
irenecalabuig.md@gmail.com

†ORCID:

Irene Calabuig
orcid.org/0000-0002-8755-0149
Mariano Andrés
orcid.org/0000-0002-0219-9055

Specialty section:

This article was submitted to
Family Medicine and Primary Care,
a section of the journal
Frontiers in Medicine

Received: 17 May 2020

Accepted: 06 August 2020

Published: 29 September 2020

Citation:

Calabuig I, Gómez-Garberí M and
Andrés M (2020) Gout Is Prevalent but
Under-Registered Among Patients
With Cardiovascular Events: A Field
Study. *Front. Med.* 7:560.
doi: 10.3389/fmed.2020.00560

Objectives: Gout is an independent cardiovascular (CV) risk factor with significant morbidity and mortality. We aimed to estimate the prevalence of gout, characteristics and management in a hospitalized population for CV disease, a topic that remains to be defined.

Methods: An observational, descriptive, cross-sectional study was carried out in patients admitted for CV events in the Cardiology, Neurology, and Vascular Surgery units of a tertiary center. Patients were selected following a non-consecutive, systematic sampling. Data about CV disease and gout were obtained from face-to-face interviews and patients' records. Gout diagnosis was established using the 2015 ACR/EULAR clinical classification criteria. The registration rate of gout was assessed by auditing patients' records and hospital discharge reports of CV events from the units of interest in the previous 2 years. To predict the presence of gout, multivariate logistic regression models were built to study the possible explanatory variables.

Results: Two hundred and sixty six participants were recruited, predominantly males (69.9%) and Caucasians (96.6%) with a mean age of 68 years. Gout was identified in 40 individuals; thus, the prevalence was 15.0% (95% CI 10.9–19.2%). In 35% of cases, the diagnosis was absent from patients' records. Gout was found in 1.4–2.6% of hospital discharge reports of CV events, also indicating under-registration. The disease was long-standing, but with low reported rates of flares, involved joints, and tophi. At admission, only half of the gout patients were on urate-lowering therapy, being 38.5% of them on serum urate <6 mg/dl. The only independent predictor of gout was the existence of previous hyperuricemia (median serum urate in previous 5 years ≥ 7 mg/dl), with an odds ratio of 2.9 (95% CI 1.2–7.1); if hyperuricemia is not included in the model, the only independent predictor was chronic kidney disease (odds ratio 3.0; 95% CI 1.4–6.6).

Conclusion: Gout is highly prevalent among patients admitted for CV events, with significant lack of awareness and suboptimal management, despite being a well-established independent CV risk factor.

Keywords: gout, prevalence, cardiovascular event, cardiovascular disease, urate lowering therapy

INTRODUCTION

Gout is a disease of monosodium urate (MSU) crystal deposition. It is the most frequent type of inflammatory arthritis in Western countries, with prevalence rates of up to 1% of the adult population and up to 5% of males aged 65 and over. Concerning Spain, a prevalence rate of 2.4% has been recently announced (1).

Many causes contribute to hyperuricemia, the key element in the pathophysiology of gout. One factor is urate overproduction, including inherited enzymatic defects and conditions with high cell turnover (psoriasis, hematological disorders) or dietary factors, such as elevated intake of fructose, proteins, purines, and alcohol. However, urate underexcretion, especially in the kidneys but also in the gut, constitutes the principal determinant of hyperuricemia (2). Also included are drug-induced hyperuricemia (especially by loop diuretics and thiazides), chronic kidney disease, hypertension, lead poisoning, and genetic disorders. In most cases, different genetic and environmental factors coexist and interact. Over recent years, urate transporter defects are gaining importance in the pathogenesis of hyperuricemia. Several genome-wide association studies have disclosed significant single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes encoding these transporters, which result in a higher risk of hyperuricemia and gout (3). Interestingly, these studies often provide clues to uncover new urate transporters (4). Transporters URAT1 and NPT1 (present at proximal renal tubule) and also GLUT9 and ABCG2 (present at both proximal renal tubule and enterocytes) are the key regulators of serum urate (SU) levels in patients with hyperuricemia and gout (5). The rs2231142 variant of the ABCG2 gene and multiple variants of SLC2A9 (gene encoding GLUT9) are likely the most influential SNPs in SU concentrations (6). Besides, the ABCG2 rs2231142 allele is strongly associated with early-onset gout (7), with a sex-specific effect (as men present higher SU levels compared to women) (6, 8), and with a poor response to allopurinol (9).

MSU crystals form and deposit in tissues when SU levels remain above its saturation point (7 mg/dl)—the threshold for hyperuricemia (10). MSU crystal deposition depends on the level and duration of hyperuricemia, among other factors, such as advanced age, elevated body mass index, and male sex (11). When formed, MSU crystals are recognized by the innate immune system as danger signals, leading to recurrent episodes of acute arthritis. Between gout flares, a sustained low-grade inflammation persists (12). If not properly treated, clinically evident chronic inflammation with massive crystal deposits may take place. Therefore, gout is a systemic inflammatory disease beyond its well-known flares and is curable by proper treatment (13).

There is a firm association between gout and cardiovascular (CV) disease. Gouty patients develop atherosclerotic complications more frequently than the general population. This association was considered related to the traditional CV risk factors that are common in gout (14, 15). However, several recent studies have revealed that this association persists after adjusting for these factors, thus indicating that gout is an independent CV risk factor (16, 17). A 29% increase in mortality from any

CV disease and a 42% increase in mortality from coronary heart disease is directly attributed to gout (18). Such increased CV risk is linked to systemic inflammation associated with MSU crystals, and to endothelial dysfunction and oxidative stress that occurs in hyperuricemia (19). Recently, potential deposition of MSU crystals at artery walls has been proposed (20, 21) but remains to be firmly established and deserves further research (22).

There is cumulative evidence that hyperuricemia has a pathogenic role in CV disease (23). Besides MSU crystals, soluble urate is also capable of unleashing an inflammatory response through innate immunity, which may intervene in the development of these diseases (24). Studies with animal models have described how hyperuricemia precedes and favors CV and renal diseases. Uric acid is able to stimulate NADPH oxidase, activate the renin-angiotensin system and impair nitric oxide release, which induces oxidative stress, endothelial dysfunction, renal vasoconstriction, and ischemia (25–27). A large amount of high quality evidence from epidemiological studies supports this hypothesis (28–31). Furthermore, urate-lowering agents have demonstrated CV and renal benefits (32, 33), especially in early-onset hypertension. Conversely, there are still Mendelian randomization, experimental, and epidemiological studies supporting the notion that hyperuricemia is not an independent CV risk factor (34, 35). At this point, we might recall the importance of the intracellular-extracellular uric acid dissociation. While extracellular uric acid takes part in the development of MSU crystal deposits (gout, kidney stones, and perhaps vascular calcification), intracellular uric acid is involved in the biological effects (hypertension and metabolic disease) (36). Also, no prospective study has assessed the occurrence of CV events on asymptomatic hyperuricemia according to the presence of subclinical MSU crystal deposits. These are estimated to be present in around 20% of subjects (37) and preliminarily linked to severe coronary atherosclerosis (38).

As with other chronic inflammatory diseases (39), early and proper management of gout likely allows control of the CV risk. When SU levels fall below the saturation point, MSU crystals dissolve, and gout manifestations subside. Consequently, the use of urate-lowering therapy (ULT) should also reduce the proatherogenic state in these patients. Available data are so far contradictory and derive from population-based studies. While some studies failed to demonstrate a CV benefit of ULT in gout (40, 41), Chen et al. (42) from Taiwan noted that the use of ULT significantly improved both CV and global survival rates. Besides, the failure to reach the SU level target (<6 mg/dl) (13) has been associated with poorer survival rates, mainly due to CV diseases (43). In addition to ULT, colchicine may also have a CV benefit. This agent, used in gout to prevent and treat flares, has been recently linked to lower rates of CV disease and mortality (44, 45). Also, there are positive data for secondary prevention of CV disease in the non-gouty population (46).

As the evidence supports the hypothesis that gout is an independent CV risk factor, with derived morbidity and mortality potentially avoidable, we consider it necessary and relevant to gauge the frequency and characterization of gout in patients admitted for CV events. The confirmation of high prevalence with suboptimal management would impact the interpretation

and approach to both hyperuricemia-gout and CV disease. The CV risk control strategies initiated at the time of the event (secondary prevention)—usually focused on blood pressure, plasma lipids, and platelet activity—might benefit from proper gout management, based on the available evidence (42, 44).

The primary objective of this study was to estimate the prevalence of gout in patients admitted for CV events. The secondary objectives were (i) to assess the registration rate of gout in patients' records and discharge reports of CV events, (ii) to describe the characteristics and management of gout in this population, and (iii) to identify predictors for the presence of gout in patients with established CV disease. Our hypotheses were (a) that prevalence of gout in patients admitted for CV events would be markedly higher than in the general population, (b) that gout would be under-registered both in patients' records and discharge reports, and (c) that gout management in CV patients would remain suboptimal, with SU levels above the therapeutic target and insufficient use of ULT.

MATERIALS AND METHODS

We conducted an observational, descriptive, cross-sectional study in patients admitted for CV events in the Cardiology, Neurology, and Vascular Surgery units of our hospital, over 10 months (January to October 2018). It is an academic tertiary public hospital with a population coverage of 267,960 inhabitants (2017), eminently urban and with a slight female predominance (+4.4%). The coverage is broader, as Vascular Surgery and Neurology are reference units for other health departments, precisely in the care of atherosclerotic disease.

Adult patients hospitalized for a CV event were eligible. Events were defined by the clinical diagnosis registered in patients' records, as (i) acute coronary syndrome or coronary artery disease that requires revascularization, (ii) new or congestive heart failure, (iii) stroke or transient ischemic attack, or (iv) acute or chronic peripheral artery disease that requires revascularization. Patients were excluded if they presented a background of other inflammatory arthritis to avoid misclassification. Other exclusion criteria were declination or inability to sign the informed consent form. If excluded, minimal data (age, gender, CV event) were collected to ensure representativeness.

We followed a non-consecutive, systematic sampling. Screening for enrollment was applied to all patients admitted to the Cardiology unit the second week of odd months, the Neurology unit the fourth week of odd months, and to the Vascular Surgery unit the third week of even months.

Study variables were prospectively collected using a pre-established data collection form. Sources were primary care (SIA[®]) and specialized care (Orion Clinic[®]) electronic records and face-to-face interviews.

The primary outcome variable was the presence of gout, which was either previously registered (clinical or crystal-proven) at patients' records or defined by a face-to-face interview. For the interview, 2015 ACR/EULAR clinical classification criteria were

used (47). Sensitivity of 85%, specificity of 78%, and area under the curve of 89% were published for the set clinical criteria (48).

To assess the registration rate of gout, we compared the face-to-face interviews with the patients' records. Likewise, we examined discharge reports by CV events from the units of interest in 2016 and 2017 with respect to the inclusion of gout as a secondary diagnosis (M10.X codes according to International Classification of Diseases, 10th edition); these data were provided by the Admissions and Clinical Documentation unit of our hospital.

Secondary outcomes and additional explanatory variables included SU levels at the time of the CV event (mg/dl); median SU levels in the previous 5 years (mg/dl); hyperuricemia (defined as a median SU level of ≥ 7 mg/dl in the previous 5 years or the level at admission if previous data were missing); being at the SU target (< 6 mg/dl) (13); and others regarding the characteristics and treatments of gout. Other variables were demographic, clinical, and therapeutic related to CV disease (full list of variables available in the **Supplementary Appendix**). Chronic kidney disease (CKD) was defined as a median eGFR < 60 ml/min/1.73 m² in the previous 2 years or at admission if previous data were missing, estimated according to CKD-EPI formula (49).

The study complies with the Declaration of Helsinki and was evaluated and approved by the HGUA-ISABIAL Clinical Research and Ethics Committee [2018/07 act]. Informed consent was obtained from all subjects (or their legally authorized representative). This investigation is reported according to the criteria of the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement (50) and gout-related terms followed G-CAN nomenclature (51).

Plan of Analysis

Sample Size

At the time of the study design, the prevalence of gout in Spain was undetermined. Later, a general population-based study communicated a prevalence of 2.4% (1). A former regional study carried out in Catalonia at the primary-care level estimated a gout prevalence of 3.3% (52), and this data point was used for sample size estimation. The present research focuses on population with CV disease, with a known increased risk of developing gout, so the prevalence was deemed to be close to 6%. On the basis of this estimation, a power of 80%, a statistical significance of 95%, and the assumption that 10% of patients would decline to participate in the study, a minimum sample size of 262 patients was calculated.

Statistical Analysis

Quantitative variables are shown as measures of central tendency (mean and median) with dispersion (standard deviations, interquartile ranges), and qualitative variables such as frequencies and percentages. Age was taken as continuous and categorized by tertiles.

For the primary outcome variable (prevalence of gout), 95% confidence intervals (95% CI) were calculated. For subgroup comparisons (clinical features according to gout diagnosis), Student's *t*-test, chi-square, and Fisher's exact test were used.

TABLE 1 | Characteristics of the study sample and comparison of clinical features regarding the diagnosis of gout.

	Total (<i>n</i> = 266)	Gout diagnosis		<i>p</i> -value
		No (<i>n</i> = 226)	Yes (<i>n</i> = 40)	
Mean age (SD)	68.0 (12.0)	68.0 (13.0)	72.0 (9.0)	0.026
Mean BMI; (SD)	27.8 (5.1)	27.7 (5.1)	28.9 (5.1)	0.152
Males	186 (69.9)	154 (68.1)	32 (80.0)	0.132
Caucasians	257 (96.6)	217 (96.0)	40 (100)	0.363
Hyperuricemia (<i>n</i> = 252)	49 (19.4)	34 (15.8)	15 (40.5)	<0.001
Hypertension	201 (75.6)	168 (74.3)	33 (82.5)	0.268
Diabetes mellitus	143 (53.8)	122 (54.0)	21 (52.5)	0.862
Dyslipidemia	176 (66.2)	150 (66.4)	26 (65.0)	0.866
Tobacco consumption	70 (26.3)	61 (27.0)	9 (22.5)	0.552
Alcohol consumption	50 (18.8)	42 (18.6)	8 (20.0)	0.833
CV events leading to admission				
– Acute coronary syndrome	50 (18.8)	42 (18.6)	8 (20.0)	0.811
– Heart failure	35 (13.2)	29 (12.8)	6 (15.0)	
– Stroke	55 (20.7)	49 (21.7)	6 (16.0)	
– Peripheral artery disease	126 (47.4)	106 (46.9)	20 (50.0)	
Background of CV disease	147 (55.3)	122 (54.0)	25 (62.5)	0.318
Chronic kidney disease	74 (27.8)	52 (23.0)	22 (55.0)	<0.001
Use of diuretics	109 (41.0)	87 (38.5)	22 (55.0)	0.050

Data shown as *n* (%), unless otherwise specified. BMI: body mass index; CV: cardiovascular; SD: standard deviation.

To assess which CV variables predict the presence of gout, a univariate analysis was initially performed for each explanatory variable with a chi-square test, and odds ratios were estimated by simple logistic regression. Those explanatory variables that were statistically significant for gout were included in a multivariate logistic regression model.

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics® Version 25 (Armonk, NY). For the significance level, a *p*-value <0.05 was established.

RESULTS

Two hundred and ninety nine patients were screened for enrollment. After we excluded 33, the final study sample was 266 participants. The reasons for exclusion were a background of other types of arthritis (*n* = 16), inability to sign the consent (*n* = 9), and declination of participation (*n* = 8).

The general characteristics of the study participants are shown in **Table 1**. They were predominantly males, Caucasians, and elderly people, of advanced age. The CV events leading to admission were peripheral artery disease (47.4%; *n* = 126), stroke or transient ischemic attack (20.7%; *n* = 55), acute coronary syndrome (18.8%; *n* = 50), and heart failure (13.1%; *n* = 35).

Gout was identified in 40 individuals (prevalence: 15.0%; 95% CI 10.9–19.2%). Prior gout diagnosis in records was found in 26 patients (65.0%), either clinical-based (50.0%; *n* = 20) or crystal-proven (15.0%; *n* = 6). Thus, in the remaining 14 patients (35.0%), the diagnosis was unregistered

but confirmed by interview. Rheumatology had previously seen all crystal-proven gout patients. Regarding discharge reports from the units of interest in 2016 and 2017 (*n* = 1,322 and 1,263, respectively), gout was coded as a secondary diagnosis in 19 (1.4%) and 33 (2.6%), respectively, also indicating under-registration.

The distribution of gout across age groups, gender, and type of CV event is shown in **Figure 1**. The prevalence of gout in those patients with established CV disease was 17.0%, while in those with a first event it was 12.6% (*p* = 0.318).

Table 1 shows the comparisons regarding the diagnosis of gout. Patients with gout were significantly older and showed higher rates of CKD and use of diuretics. No differences in other variables were observed.

The disease was long-standing though low numbers of flares and involved joints were referred (**Table 2**). Tophi were not seen in many patients. SU levels were not adequately controlled, either at the time of the CV event or after analyzing the previous 5 years. Despite 70% of patients' having received ULT at some point, only half remained treated at admission. Only one-third of the patients were at the SU target at admission (under ULT, 38.5%). Use of prophylactic colchicine was scarce, in contrast to the ample use of NSAIDs despite the CV context.

Simple and multivariate logistic regression models are shown in **Table 3**. Hyperuricemia was the only independent predictor of gout (OR 2.9; 95%CI 1.2–7.1). After having excluded hyperuricemia from the model, the only variable significantly associated with the presence of gout was CKD (OR 3.0; 95% CI 1.4–6.6).

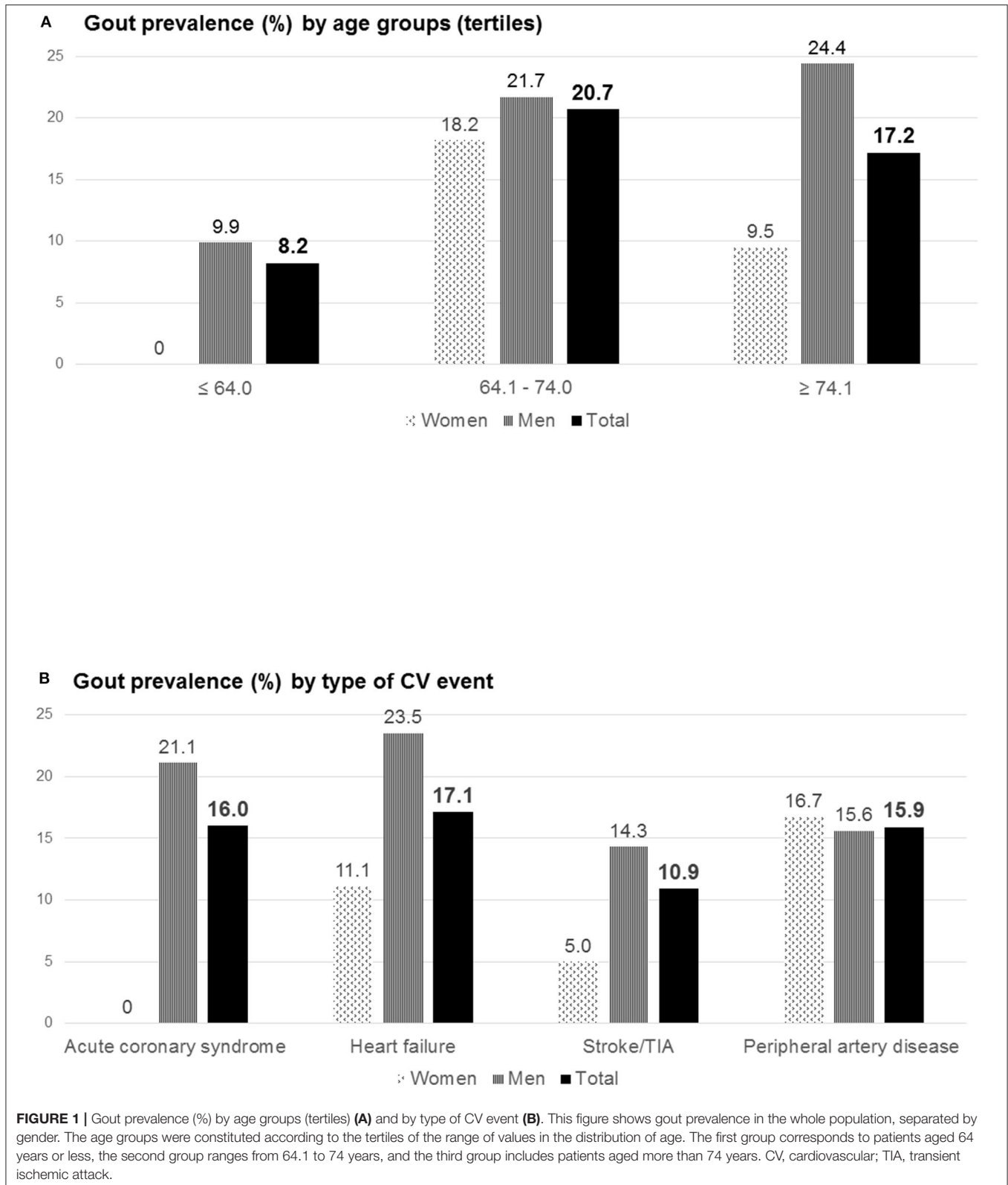


TABLE 2 | Clinical features and management of the 40 identified patients with gout.

	Gout (n = 40)
Years since the first flare, median (IQR)	15 (10–30) (n = 39)
Number of flares, median (IQR)	3 (1–9) (n = 39)
Number of involved joints, median (IQR)	2 (1–3) (n = 39)
Presence of tophi	3/39 (7.7)
Serum urate levels (mg/dl), mean (SD)	
- at admission	7.1 (2.6) (n = 24)
- median levels of the previous 5 years	6.8 (1.6) (n = 33)
Serum urate <6 mg/dl	
- at admission	8/24 (33.3)
- median levels of the previous 5 years	7/33 (21.2)
Urate-lowering agents (ever)	28/40 (70.0)
Urate-lowering agents (current)	20/40 (50.0)
Allopurinol	
- current use	16/20 (80.0)
- dose (mg/day), mean (SD)	200 (102)
Febuxostat	
- current use	4/20 (20.0)
- Febuxostat dose (mg/day), mean (SD)	80 (0)
Prophylactic colchicine (ever)	11/40 (27.5)
Prophylactic colchicine (current)	5/40 (12.5)
Use of NSAIDs for gout flares	25/40 (62.5)

Data shown as n (%) unless otherwise specified. Number in brackets accounts for complete data. IQR, interquartile range; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; SD, standard deviation.

DISCUSSION

This is the first field study attempting to estimate the prevalence of gout in patients admitted for CV events (thus, at very high CV risk). Following chart reviews and face-to-face interviews using the ACR/EULAR clinical classification criteria (47), the disease rate in this population was 15%, present in one out of seven of these patients. This data point is in contrast to the low rate of disease registration in patients' records and discharge reports. Hyperuricemia was the only predictor of gout in the admitted CV population; if the SU level was not available, then CKD would predict it. Gout was associated with older age, CKD, and use of diuretics. As for its characteristics, it was a long-standing disease but with few reported accumulative flares and low rates of tophi. Despite a CV background, the use of ULT and SU therapeutic levels was inadequate. In summary, the present study has unveiled a large population with gout and high CV risk but low standards—people who are candidates for dedicated education and management strategies.

In Western Europe and North America, the prevalence of gout in adults ranges between 0.3 and 4.8% (53). In Spain, a prevalence rate of 2.4% has been recently communicated (1). In patients with CKD, numbers are larger: 16.6% in an Irish cross-sectional study and 24.3% in a German cohort (54, 55). To date, there are scarce data on the prevalence of gout in a CV setting—a recent analysis of the Swedish heart failure registry reported 4.2% (56)—and no study had focused on patients admitted for CV events. In the present study, a

prevalence rate of 15.0% has been obtained, six-fold the incidence in the Spanish adult population. Moreover, in the population hospitalized for CV events, gout is present in one out of seven patients, demonstrating the close relationship between CV and inflammatory diseases.

Compared to population-based or claims databases, a field study ensures high accuracy, here given the good performance that 2015 ACR/EULAR clinical criteria have shown for epidemiological studies in the absence of crystal-proven diagnosis (48). To reinforce this assertion, we audited discharge reports of CV events admissions for the inclusion of gout as a secondary diagnosis. The records at our hospital in the previous 2 years showed a limited number of cases registered, compared to the results obtained by interview in this field study. Numbers in discharge reports were similar to the prevalence of gout in general population. It is possible that the occurrence of a gouty flare during hospitalization influenced the inclusion. Other option would be the unawareness of gout as an independent CV risk factor.

Secondary CV prevention strategies are initiated when the first clinical event occurs. They aim to make a very high CV risk subside by reaching stricter lipid levels (residual lipid risk) and greater control of the atherothrombotic process (residual thrombotic risk). However, many patients still develop new events. The role of inflammation—measured by high-sensitivity C-reactive protein—as an independent risk factor (57) and the recently proven CV benefit of anti-inflammatory therapies such as blocking interleukin-1beta (58) have confirmed the existence of residual inflammatory risk (59). Gout is a well-established independent CV risk factor, but in one-third of the identified patients with gout and CV events, the diagnosis was not recorded (either in admission or in primary and specialized care records).

Gout is not included as a variable of interest in the different guidelines for CV management, which are firmly focused on traditional risk factors. Some of them include recommendations only to check SU levels, and in the case of heart failure following use of diuretics, the management of SU is guided (60, 61). Therefore, in line with the present results, identifying gout at the time of hospitalization is undoubtedly an excellent opportunity to start ULT and accordingly improve both secondary CV prevention and gout management itself. In this sense, our study shows hyperuricemia as the only independent predictor for the presence of gout in this population. Despite recommendations, which are relatively recent, 89 out of 266 patients (33.5%) did not have their blood tested for SU during admission, and 14 (5.3%) had not had it done in the previous 5 years either. If SU levels are not available, gout should be suspected if CKD is present, according to our results.

Gout was noted as long-standing but with a low number of flares and joints involved. In gout, flares are usually spaced at early stages, and as the crystal deposit grows, they become more frequent. Although a flare is usually intense enough to remember it, the number of subsequent episodes might not be retained in the same way, entailing a potential recall bias. Tophi were detected in 7.7% of patients, a rate considered low for a population with long-standing gout. This is probably an observer

TABLE 3 | Clinical predictors for the presence of gout in the study sample.

	Univariate		Multivariate (with hyperuricemia)		Multivariate (without hyperuricemia)	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95%CI)	p-value
Sex (male)	1.87 (0.82–4.26)	0.136				
Age*	1.03 (1.00–1.06)	0.065				
Age >65 years	2.60 (1.15–5.90)	0.022	2.04 (0.78–5.34)	0.147	1.59 (0.66–3.87)	0.305
BMI*	1.05 (0.98–1.11)	0.153				
Obesity	1.93 (0.96–3.89)	0.065	1.56 (0.70–3.47)	0.275	1.66 (0.78–3.54)	0.190
Hypertension	1.63 (0.68–3.88)	0.272				
Diabetes	0.94 (0.48–1.85)	0.862				
Dyslipidemia	0.94 (0.47–1.91)	0.866				
Median uricemia 5 PY* (n = 219)	1.94 (1.45–2.60)	<0.001				
Hyperuricemia (n = 252)	3.63 (1.71–7.70)	<0.001	2.64 (1.12–6.19)	0.026		
Tobacco	0.79 (0.35–1.74)	0.553				
Alcohol	1.10 (0.47–2.55)	0.833				
Current CV event						
- ACS	1.00 (ref)	0.814				
- CHF	1.09 (0.34–3.46)	0.889				
- Stroke or TIA	0.64 (0.21–2.00)	0.446				
- PAD	0.99 (0.41–2.42)	0.983				
Previous CVD	1.42 (0.71–2.84)	0.320				
Median GFR 2 PY* (n = 231)	0.97 (0.96–0.99)	<0.001				
CKD	4.09 (2.04–8.20)	<0.001	2.13 (0.92–4.95)	0.078	3.05 (1.40–6.64)	0.005
Beta-blockers	1.98 (1.00–3.94)	0.050	1.52 (0.66–3.50)	0.329	1.48 (0.67–3.30)	0.336
ACE inhibitors	0.85 (0.35–2.05)	0.723				
ARB	1.53 (0.78–3.01)	0.218				
CCB	2.50 (1.20–5.22)	0.014	1.74 (0.76–3.98)	0.190	1.68 (0.76–3.70)	0.200
Thiazide diuretics	1.10 (0.47–2.55)	0.833				
Loop diuretics	2.54 (1.26–5.11)	0.009	1.17 (0.47–2.90)	0.740	1.22 (0.52–2.88)	0.648
MRA	1.68 (0.52–5.40)	0.382				
Antiplatelets	1.16 (0.59–2.28)	0.665				
Anticoagulants	1.57 (0.76–3.26)	0.225				
Lipid-lowering drugs	1.12 (0.57–2.20)	0.745				
Antidiabetics	0.82 (0.42–1.62)	0.572				

Serum urate level at admission was not included due to the high rate of missing values (89/266, 33.5%). Ancestry was not included as no cases with gout were found in non-Caucasians. Hyperuricemia was defined as median serum urate level ≥ 7 mg/dl in the previous 5 years. Chronic kidney disease was defined as median GFR < 60 ml/min/1.73 m² in the previous 2 years, estimated according to CKD-EPI formula.

*Quantitative variables.

OR, odds-ratio; 95% CI, 95% confidence interval; BMI, body mass index; CV, cardiovascular; PY, previous years; ACS, acute coronary syndrome; CHF, congestive heart failure; TIA, transient ischemic attack; PAD, peripheral artery disease; CVD, cardiovascular disease; GFR, glomerular filtration rate; CKD, chronic kidney disease; ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blockers; CCB, calcium channel blockers; MRA, mineralocorticoid-receptor antagonists.

bias, as they were assessed by physical exam but not confirmed by imaging or sampling (62). Dedicated research to establish the prevalence of tophaceous gout in this population is needed, since tophi are a strong prognostic factor for mortality, mainly from CV origin (63).

Use of ULT and SU levels were inadequate in the sample. When admitted for CV events, patients initiate an intensive control of traditional CV risk factors. However, the poor management of gout observed is an added risk. Pagidipati et al. (64) found that after coronary revascularization, suffering from gout increased the risk of CV death by 19% and of all-cause death by 21%, despite adequate control of other risk factors.

Appropriate gout management may likely help to reduce this risk (13, 15). Low-dose colchicine was also underused in the sample, despite its demonstrated anti-inflammatory properties (65) and potential clinical benefit as suggested by observational studies (44, 45).

Some strengths and limitations must be addressed. The sample size of this field study may be considered small. However, the minimal size was pre-calculated with respect to available prevalence estimates. Increasing numbers would add precision to the 95% CI estimation, though the current prediction of one gout patient in every five to ten CV inpatients is relevant and quite above the numbers in the general population (Spanish data,

2.4%). The value of a field study is to make disease diagnoses more correct, in contrast to medical records-based studies. Gout diagnosis by crystals was not feasible due to the epidemiological nature of the study, but the 2015 ACR/EULAR clinical criteria (47) have shown the best performance for epidemiological studies in the absence of crystal-proven diagnosis (48). Moreover, patients with known inflammatory arthritis were excluded to prevent misclassifications. Some gout cases could have been lost in cases of coexisting diseases (66); again, to differentiate them accurately, synovial fluid analysis would have been necessary. Determining the achievement of an SU target based on the time of admission may be problematic; in situations of acute inflammation, SU levels tend to decrease (67), whereas deterioration in renal function—occasionally occurring during a CV event—would cause an increase in SU levels. Also, study participants were not tested per protocol for SU levels, which were obtained from routine blood tests performed during hospitalization. In order to control this issue, the average of SU testing from the previous 5 years was obtained. The study centered on patients admitted for CV events, so the findings should only be generalized to the hospital setting. Some patients with established disease (TIA, stable angina, heart failure) may not require admission; as lower severity of atherosclerosis can be presumed, the prevalence of gout would then be lower. However, it is convenient to replicate the results in the outpatient setting.

CONCLUSIONS

Gout was present in 15% of hospitalized patients for CV events, a prevalence six times higher than in the Spanish adult population and hospital records. A significant rate of under-registration was detected, both in patients' records and discharge reports. Hyperuricemia was the only predictor of gout in admitted CV population; if the SU level is not available, CKD would be taken as a predictor. Gout was long-standing but with a low number of flares and involved joints, and suboptimal management was identified. Therefore, this field study was able to uncover a subpopulation with high CV risk, candidates for both secondary CV prevention strategies and dedicated gout management.

REFERENCES

- Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): aims and methodology. *Reumatol Clin.* (2019) 15:90–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.6463
- Ichida K, Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Murakami K, Shimizu T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun.* (2012) 3:764. doi: 10.1038/ncomms1756
- Tin A, Marten J, Halperin Kuhns VL, Li Y, Wuttke M, Kirsten H, et al. Target genes, variants, tissues and transcriptional pathways influencing human serum urate levels. *Nat Genet.* (2019) 51:1459–74. doi: 10.1038/s41588-019-0504-x
- Nakayama A, Nakaoka H, Yamamoto K, Sakiyama M, Shaukat A, Toyoda Y, et al. GWAS of clinically defined gout and subtypes identifies multiple susceptibility loci that include urate transporter genes. *Ann Rheum Dis.* (2017) 76:869–77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209632
- Major TJ, Dalbeth N, Stahl EA, Merriman TR. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol.* (2018) 14:341–53. doi: 10.1038/s41584-018-0004-x
- Köttgen A, Albrecht E, Teumer A, Vitart V, Krumsiek J, Hundertmark C, et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat Genet.* (2013) 45:145–54. doi: 10.3410/f.717968843.793468488
- Zaidi F, Narang RK, Phipps-Green A, Gamble GG, Tausche A-K, So A, et al. Systematic genetic analysis of early-onset gout: ABCG2 is the only associated locus. *Rheumatology.* (2020) 59:2544–9. doi: 10.1093/rheumatology/kez685
- Dehghan A, Köttgen A, Yang Q, Hwang S-J, Kao WL, Rivadeneira F, et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Alicante Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL) (2018/07 act). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

IC, MG-G, and MA designed the study project and analyzed and interpreted the results. IC and MG-G acquired the data. MG-G and MA wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed, revised, and approved the final version. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

This work was supported by Alicante Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL)-FISABIO Foundation (exp. 180179) and Valencian Foundation of Rheumatology (Becas de Ayuda a la Investigación en Reumatología 2018).

ACKNOWLEDGMENTS

Eliseo Pascual and Loreto Carmona for revising the manuscript. Mili Retto, Alberto Miñano, Fernando Torres, Fátima López, and Adolfo Heras from the respective units for their collaboration. The preliminary results of this work were previously presented at the 2019 EULAR Congress (Ann Rheum Dis, volume 78, supplement 2, year 2019, page A1900).

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00560/full#supplementary-material>

- risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet*. (2008) 372:1953–61. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61343-4
9. Wallace MC, Roberts RL, Nanavati P, Miner JN, Dalbeth N, Topless R, et al. Association between ABCG2 rs2231142 and poor response to allopurinol: replication and meta-analysis. *Rheumatology*. (2018) 57:656–60. doi: 10.1093/rheumatology/kex467
 10. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the national health and nutrition examination survey 2007–2008. *Arthritis Rheum*. (2011) 63:3136–41. doi: 10.1002/art.30520
 11. Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, Neogi T, Taylor WJ, Merriman TR. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis*. (2018) 77:1048–52. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212288
 12. Pascual E. Persistence of monosodium urate crystals and low-grade inflammation in the synovial fluid of patients with untreated gout. *Arthritis Rheum*. (1991) 34:141–5. doi: 10.1002/art.1780340203
 13. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. (2017) 76:29–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
 14. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med*. (2012) 125:679–87.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033
 15. Richette P, Clerson P, Périssin L, Flipo R-M, Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. (2015) 74:142–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203779
 16. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*. (2007) 116:894–900. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703389
 17. Seminog OO, Goldacre MJ. Gout as a risk factor for myocardial infarction and stroke in England: evidence from record linkage studies. *Rheumatology*. (2013) 52:2251–9. doi: 10.1093/rheumatology/ket293
 18. Clarson LE, Chandratne P, Hider SL, Belcher J, Heneghan C, Roddy E, et al. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. (2015) 22:335–43. doi: 10.1177/2047487313514895
 19. Singh JA. When gout goes to the heart: does gout equal a cardiovascular disease risk factor? *Ann Rheum Dis*. (2015) 74:631–4. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206432
 20. Park JJ, Roudier MP, Soman D, Mokadam NA, Simkin PA. Prevalence of birefringent crystals in cardiac and prostatic tissues, an observational study. *BMJ Open*. (2014) 4:e005308. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005308
 21. Klausner AS, Halpern EJ, Strobl S, Gruber J, Feuchtnr G, Bellmann-Weiler R, et al. Dual-energy computed tomography detection of cardiovascular monosodium urate deposits in patients with gout. *JAMA Cardiol*. (2019) 4:1019–28. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3201
 22. Becce F, Ghoshhaja B, Choi HK. Identification of cardiovascular monosodium urate crystal deposition in patients with gout using dual-energy computed tomography. *JAMA Cardiol*. (2020) 5:486. doi: 10.1001/jamacardio.2019.5804
 23. Johnson RJ, Kang D-H, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. (2003) 41:1183–90. doi: 10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5
 24. Joosten LAB, Crijan TO, Bjornstad P, Johnson RJ. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. *Nat Rev Rheumatol*. (2020) 16:75–86. doi: 10.1038/s41584-019-0334-3
 25. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. (2001) 38:1101–6. doi: 10.1161/hy1101.092839
 26. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia Y-Y, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*. (2002) 282:F991–7. doi: 10.1152/ajprenal.00283.2001
 27. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens*. (2008) 26:269–75. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f240bf
 28. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, Nakagawa T, Roncal-Jimenez CA, Andres-Hernando A, et al. Asymptomatic hyperuricemia without comorbidities predicts cardiometabolic diseases: five-year Japanese cohort study. *Hypertension*. (2017) 69:1036–44. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08998
 29. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. (2011) 63:102–10. doi: 10.1002/acr.20344
 30. Li L, Yang C, Zhao Y, Zeng X, Liu F, Fu P. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: a systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol*. (2014) 15:122. doi: 10.1186/1471-2369-15-122
 31. Lv Q, Meng X-F, He F-F, Chen S, Su H, Xiong J, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS ONE*. (2013) 8:e56864. doi: 10.1371/journal.pone.0056864
 32. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, Isik B, Turgut F, Bavbek N, et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol*. (2007) 39:1227–33. doi: 10.1007/s11255-007-9253-3
 33. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. (2008) 300:924–32. doi: 10.1001/jama.300.8.924
 34. Nossent J, Raymond W, Divitini M, Knuiman M. Asymptomatic hyperuricemia is not an independent risk factor for cardiovascular events or overall mortality in the general population of the busseton health study. *BMC Cardiovasc Disord*. (2016) 16:256. doi: 10.1186/s12872-016-0421-1
 35. Jordan DM, Choi HK, Verbanck M, Topless R, Won H-H, Nadkarni G, et al. No causal effects of serum urate levels on the risk of chronic kidney disease: a Mendelian randomization study. *PLoS Med*. (2019) 16:e1002725. doi: 10.1371/journal.pmed.1002725
 36. Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Kelley EE, Nakagawa T, Madero M, Feig DI, et al. Uric acid and hypertension: an update with recommendations. *Am J Hypertens*. (2020) 33:583–94. doi: 10.1093/ajh/hpaa044
 37. De Miguel E, Puig JG, Castillo C, Peiteado D, Torres RJ, Martín-Mola E. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis*. (2012) 71:157–8. doi: 10.1136/ard.2011.154997
 38. Andrés M, Quintanilla M-A, Sivera F, Sánchez-Payá J, Pascual E, Vela P, et al. Silent monosodium urate crystal deposits are associated with severe coronary calcification in asymptomatic hyperuricemia: an exploratory study. *Arthritis Rheumatol*. (2016) 68:1531–9. doi: 10.1002/art.39581
 39. Nurmohamed M, Choy E, Lula S, Kola B, DeMasi R, Accossato P. The impact of biologics and tofacitinib on cardiovascular risk factors and outcomes in patients with rheumatic disease: a systematic literature review. *Drug Saf*. (2018) 41:473–88. doi: 10.1007/s40264-017-0628-9
 40. Kok VC, Horng J-T, Chang W-S, Hong Y-F, Chang T-H. Allopurinol therapy in gout patients does not associate with beneficial cardiovascular outcomes: a population-based matched-cohort study. *PLoS ONE*. (2014) 9:e99102. doi: 10.1371/journal.pone.0099102
 41. 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. *Am J Med*. (2015) 128:653.e7–16. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.01.013
 42. Chen J-H, Lan J-L, Cheng C-F, Liang W-M, Lin H-Y, 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. *J Rheumatol*. (2015) 42:1694–701. doi: 10.3899/jrheum.141542
 43. Pérez Ruiz F, Richette P, Stack AG, Karra Gurunath R, García de Yébenes MJ, Carmona L. Failure to reach uric acid target of <0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. *RMD Open*. (2019) 5:e001015. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001015
 44. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, Keenan RT, Shah B, Greenberg JD, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol*. (2012) 39:1458–64. doi: 10.3899/jrheum.111533

45. Solomon DH, Liu C-C, Kuo I-H, Zak A, Kim SC. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis.* (2016) 75:1674–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207984
46. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med.* (2019) 381:2497–505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388
47. Neogi T, Jansen TLTA, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 gout classification criteria: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol.* (2015) 67:2557–68. doi: 10.1002/art.39254
48. Dalbeth N, Schumacher HR, Fransen J, Neogi T, Jansen TL, Brown M, et al. Survey Definitions of gout for epidemiologic studies: comparison with crystal identification as the gold standard. *Arthritis Care Res.* (2016) 68:1894–8. doi: 10.1002/acr.22896
49. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* (2009) 150:604–12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
50. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Bull World Health Organ.* (2007) 85:867–72. doi: 10.2471/BLT.07.045120
51. Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, Kuwabara M, Merriman TR, Grainger R, et al. Gout, hyperuricemia, and crystal-associated disease network consensus statement regarding labels and definitions for disease elements in gout. *Arthritis Care Res.* (2019) 71:427–34. doi: 10.1002/acr.23607
52. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Ibáñez-Nolla J. Resource use and economic impact of patients with gout: a multicenter, population-wide study. *Reumatol Clin.* (2013) 9:94–100. doi: 10.1016/j.reuma.2012.06.029
53. Kuo C-F, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* (2015) 11:649–62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91
54. Mohammed E, Browne LD, Kumar AUA, Adeeb F, Fraser AD, Stack AG. Prevalence and treatment of gout among patients with chronic kidney disease in the Irish health system: a national study. *PLoS ONE.* (2019) 14:e0210487. doi: 10.1371/journal.pone.0210487
55. Jing J, Kielstein JT, Schultheiss UT, Sitter T, Titze SI, Schaeffner ES, et al. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German chronic kidney disease (GCKD) study. *Nephrol Dial Transplant.* (2015) 30:613–21. doi: 10.1093/ndt/gfu352
56. Ergatoudes C, Schaufelberger M, Andersson B, Pivodic A, Dahlström U, Fu M. Non-cardiac comorbidities and mortality in patients with heart failure with reduced vs. preserved ejection fraction: a study using the Swedish heart failure registry. *Clin Res Cardiol.* (2019) 108:1025–33. doi: 10.1007/s00392-019-01430-0
57. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation.* (1998) 98:731–3. doi: 10.1161/01.CIR.98.8.731
58. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* (2017) 377:1119–31. doi: 10.1056/NEJMoa1707914
59. Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J.* (2016) 37:1720–2. doi: 10.1093/eurheartj/ehw024
60. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European society for vascular surgery (ESVS). *Rev Esp Cardiol.* (2018) 71:111. doi: 10.1016/j.rec.2017.12.014
61. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Kardiol Pol.* (2016) 74:1037–147. doi: 10.5603/KP.2016.0141
62. Schumacher HR, Becker MA, Palo WA, Streit J, MacDonald PA, Joseph-Ridge N. Tophaceous gout: quantitative evaluation by direct physical measurement. *J Rheumatol.* (2005) 32:2368–72.
63. Disveld IJM, Zoakman S, Jansen TLTA, Rongen GA, Kienhorst LBE, Janssens HJEM, et al. Crystal-proven gout patients have an increased mortality due to cardiovascular diseases, cancer, and infectious diseases especially when having tophi and/or high serum uric acid levels: a prospective cohort study. *Clin Rheumatol.* (2019) 38:1385–91. doi: 10.1007/s10067-019-04520-6
64. Pagidipati NJ, Clare RM, Keenan RT, Chiswell K, Roe MT, Hess CN. Association of gout with long-term cardiovascular outcomes among patients with obstructive coronary artery disease. *J Am Heart Assoc.* (2018) 7:e009328. doi: 10.1161/JAHA.118.009328
65. Pascual E, Castellano JA. Treatment with colchicine decreases white cell counts in synovial fluid of asymptomatic knees that contain monosodium urate crystals. *J Rheumatol.* (1992) 19:600–3.
66. Felten R, Duret P-M, Gottenberg J-E, Spielmann L, Messer L. At the crossroads of gout and psoriatic arthritis: “psout.” *Clin Rheumatol.* (2020) 39:1405–13. doi: 10.1007/s10067-020-04981-0
67. Urano W, Yamanaka H, Tsutani H, Nakajima H, Matsuda Y, Taniguchi A, et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *J Rheumatol.* (2002) 29:1950–3.

Conflict of Interest: MA declares consultancies and speaking fees from Menarini, Grünenthal, and Horizon.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2020 Calabuig, Gómez-Garberí and Andrés. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

5.2. Segundo artículo

*Calabuig I, Martínez-Sanchis A, Andrés M. **Sonographic Tophi and Inflammation Are Associated With Carotid Atheroma Plaques in Gout.** Front Med (Lausanne). 2021 Dec 16;8:795984.*

<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.795984>

Frontiers in Medicine

Fuente de impacto: WOS (JCR) año 2020

Factor de impacto: 5.091

Edición: Science Citation Index Expanded (SCIE)

Categoría: MEDICINE, GENERAL & INTERNAL

Posición: 28/167, Cuartil 1

5.2.1. Objetivos

Objetivo primario

- Establecer la asociación entre la extensión de los signos ecográficos de depósito de cristales de UMS y la presencia de aterosclerosis carotídea en pacientes con gota.

Objetivos secundarios

- Establecer la asociación entre el grado de inflamación ecográfica y la presencia de aterosclerosis carotídea en pacientes con gota.
- Estimar la correlación entre la extensión de los signos ecográficos de depósito de cristales de UMS y el grado de inflamación ecográfica.

5.2.2. Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 103 nuevos pacientes con gota probada por cristales entre diciembre de 2017 y junio de 2020; no se excluyó ningún paciente.

Los pacientes eran en su mayoría hombres, caucásicos, con una edad media de 62 años. En el momento del diagnóstico, 91 pacientes (90,1 %) tenían hiperuricemia (nivel de urato sérico $\geq 6,8$ mg/dl), 26 (25,2 %) tenían ERC y 23 (22,3 %) tenían ECV establecida. Según las categorías de riesgo cardiovascular de la Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Aterosclerosis, el 33 % se encontraba en riesgo moderado, el 29 % en riesgo alto y el 38 % en riesgo muy alto, mientras que ninguno presentaba riesgo bajo.

En cuanto a las características de la gota, el tiempo desde el primer ataque hasta el diagnóstico fue largo (mediana de 4 años), los tofos estaban presentes en 17 (16,7 %) y casi la mitad de los pacientes presentaron un ataque oligoarticular o poliarticular, indicando todas estas características una elevada carga de cristales de UMS.

El uso de colchicina en el momento de la ecografía fue elevado (88,3 %; n = 90), dado que en nuestra práctica clínica ésta se inicia de forma profiláctica desde el diagnóstico (si no hay contraindicación). La dosis más frecuentemente empleada fue 0,5 mg/día, aunque el 17,8 % recibía 1 mg/día.

Todos los participantes se sometieron a una evaluación ecográfica, realizada una media de 29 días tras el diagnóstico. Todos ellos mostraban signos ecográficos de depósito de cristales de UMS en las localizaciones examinadas (suma media 9,9; rango 2-21; sobre un máximo de 26), siendo el tofo el signo más frecuente. El 67,0 % de los pacientes presentaba señal PD positiva (grado 2-3 en el 30,1 %). La señal PD positiva se

correlacionó de forma significativa pero moderada con los depósitos ($r = +0.37$, $p < 0.001$), principalmente debido a los tofos ($r = +0.37$, $p < 0.001$) y agregados ($r = +0.20$, $p = 0.040$), pero no al signo de DC ($r = +0.12$, $p = 0.232$). En las ecografías carotídeas, el 59,2 % de los participantes mostró placas de ateroma (32,0 % bilaterales) y el 33,0 % un GIM aumentado (bilateral en un 13 %). La medición del GIM no fue posible en tres pacientes debido a una extensa aterosclerosis calcificada.

Los tofos (odds ratio 1,24; intervalo de confianza del 95 % 1,03-1,50) y la señal PD positiva (odds ratio 1,67; intervalo de confianza del 95 % 1,09-2,56) se asociaron significativamente con las placas de ateroma, mientras que el GIM aumentado no mostró asociación. Un análisis de los resultados de la ecografía carotídea bilateral mostró que las placas de ateroma bilaterales estaban relacionadas con la extensión de las localizaciones con depósitos, tofos y señal PD positiva. Del mismo modo, no se encontró asociación con el GIM aumentado bilateral. Los estudios de asociación con el resto de variables explicativas se muestran en el material suplementario (ver **anexo VI**).

Por tanto, los signos ecográficos de depósito de cristales de UMS (especialmente los tofos), observados de forma consistente en todos los pacientes con gota durante el periodo intercrítico, y la inflamación subclínica, se relacionaron con la aterosclerosis carotídea, reforzando pues el impacto directo de la gota sobre la misma.



Sonographic Tophi and Inflammation Are Associated With Carotid Atheroma Plaques in Gout

Irene Calabuig^{1†}, Agustín Martínez-Sanchis^{1†} and Mariano Andrés^{1,2*†}

¹ Sección de Reumatología, Hospital General Universitario de Alicante-Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, Spain, ² Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Alicante, Spain

OPEN ACCESS

Edited by:

Giuseppe Mandraffino,
University of Messina, Italy

Reviewed by:

Edoardo Cipolletta,
Marche Polytechnic University, Italy
Yan Geng,
Peking University First Hospital, China

*Correspondence:

Mariano Andrés
mariano.andresc@umh.es

†ORCID:

Irene Calabuig
orcid.org/0000-0002-8755-0149
Agustín Martínez-Sanchis
orcid.org/0000-0002-7305-2827
Mariano Andrés
orcid.org/0000-0002-0219-9055

Specialty section:

This article was submitted to
Rheumatology,
a section of the journal
Frontiers in Medicine

Received: 15 October 2021

Accepted: 29 November 2021

Published: 16 December 2021

Citation:

Calabuig I, Martínez-Sanchis A and
Andrés M (2021) Sonographic Tophi
and Inflammation Are Associated With
Carotid Atheroma Plaques in Gout.
Front. Med. 8:795984.
doi: 10.3389/fmed.2021.795984

Objective: Gout and cardiovascular disease are closely related, but the mechanism connecting them remains unknown. This study aims to explore whether urate crystal deposits and inflammation (assessed by ultrasound) are associated with carotid atherosclerosis.

Methods: We included consecutive patients with crystal-proven gout newly presenting to a tertiary rheumatology unit. Patients under urate-lowering treatment were excluded. Ultrasound assessment was performed during intercritical periods. Musculoskeletal scans evaluated six joints and four tendons for urate crystal deposits (double contour, aggregates, and tophi), and power Doppler (PD) signal (graded 0–3) as a marker of local inflammation. The sum of locations showing deposits or a positive PD signal (≥ 1) was registered. Carotids were scanned for increased intima-media thickness (IMT) and atheroma plaques, according to the Mannheim consensus. Associations were analyzed using logistic regression.

Results: The study included 103 patients showing sonographic crystal deposits at the examined locations (mean sum 9.9, minimum 2); tophi were the most frequent. Two-thirds of participants presented a positive PD signal (30.1% grade 2–3). In the carotid scans, 59.2% of participants showed atheroma plaques, and 33.0% increased IMT. Tophi (odds ratio [OR] 1.24; 95% confidence interval [CI] 1.03–1.50) and a positive PD signal (OR 1.67; 95% CI 1.09–2.56) were significantly associated with atheroma plaques, while an increased IMT showed no sonographic association.

Conclusion: Sonographic crystal deposits and subclinical inflammation were consistently observed in patients with intercritical gout. Tophi and a positive PD signal were linked to carotid atherosclerosis. Our findings may contribute to understanding the complex relationship between gout and atherosclerosis.

Keywords: gout, tophi, inflammation, carotid artery diseases, ultrasonography, power Doppler

HIGHLIGHTS

- All patients with gout showed sonographic crystal deposits in at least two explored locations.
- Subclinical inflammation was also revealed by ultrasound despite performed during the intercritical period.
- A high prevalence of carotid atheroma plaques was confirmed.
- Sonographic tophi and power Doppler signal were associated with carotid atherosclerosis.

INTRODUCTION

Cardiovascular disease (CVD) constitutes the main cause of death worldwide (1) and in patients with inflammatory rheumatic disorders. All-cause mortality is twice as high in people with gout as in the general population (2, 3), mainly due to CVD (4, 5).

For a long time, elevated cardiovascular risk in gout has been attributed to traditional cardiovascular risk factors, which tend to be more prevalent in this group of patients than in the general population (6, 7). However, these risk factors cannot account for all the excess mortality seen, suggesting that gout is associated with additional cardiovascular risk, independent of known determinants of CVD (4, 5, 8, 9). Inflammation from any cause plays a crucial role in the atherogenesis process; not only is it considered an important cardiovascular risk factor by itself (10), it also boosts the effect of other risk factors. In gout, inflammation is stimulated by monosodium urate (MSU) crystals through IL-1 β production and neutrophil extracellular traps (NETs) in flares. During intercritical periods, low-grade inflammation persists in peripheral blood (11), synovial fluid (12), and tophi (13), as indicated on ultrasound by a persistent power Doppler (PD) signal and progressive erosions in the absence of flares (14, 15). The formation of NETs (16), along with oxidative stress driven by hyperuricemia (17, 18), damages endothelial cells and leads to endothelial dysfunction, which ultimately results in atherosclerosis.

People with gout show variable levels of cardiovascular risk. Some disease characteristics, such as the presence of tophi, bone erosions, longer duration, oligoarticular or polyarticular presentations, and higher serum urate levels, are predictors of subsequent fatal and non-fatal cardiovascular events (19–21). These are indeed markers of severe disease, with a higher crystal and inflammatory load (11, 22).

Subclinical carotid atherosclerosis, and especially atheroma plaques, entail a very high cardiovascular risk, according to European Society of Cardiology guidelines (23, 24), predicting the development of stroke and coronary heart disease (25, 26). The prevalence of carotid atherosclerosis in people with gout ranges from about 29.1 to 48.9% (27–30) and is likely to be higher than in the non-gouty population. In one study, its identification by ultrasound helped reclassify 27.8% of newly seen gout patients to the very high cardiovascular risk level (30). This reclassification was independent of other cardiovascular risk factors, revealing the poor performance of risk assessment tools such as the Framingham Heart Study (FHS) or the Systematic

Coronary Risk Evaluation (SCORE) to predict the presence of carotid atherosclerosis.

Two previous reports failed to demonstrate an association between clinical characteristics of gout and the presence of subclinical atherosclerosis (29, 30). This study aims to explore the association between sonographic signs of MSU crystal deposits and accompanying inflammation, and the presence of carotid atherosclerosis. We hypothesized that a higher sonographic crystal load, depicted as double contour (DC) sign, aggregates, tophi, or higher inflammatory signs, detected by a PD signal, would be associated with the presence of subclinical atherosclerosis in patients with gout.

PATIENTS AND METHODS

Study Design and Population

We designed an observational, prospective study to assess the relationship between carotid atherosclerosis and both sonographic crystal deposits and subclinical articular inflammation, and the impact of a treat-to-crystal dissolution strategy (urate-lowering therapy [ULT], flare prophylaxis) and cardiovascular risk management. Here we present the baseline analysis of the study.

The study took place in a tertiary rheumatology unit of a university hospital, covering a population of 278,095 inhabitants (2019 data). Selection of participants followed a consecutive sampling of incident cases. Consecutive, newly seen patients with crystal-proven gout confirmed in synovial fluid or tophus material and not using ULT at diagnosis were eligible for the study. No exclusion criteria applied; previous use of ULT was accepted. Participants were recruited at the time of a gout flare or after its subsidence, but all cases were scanned during intercritical periods (free of inflammatory signs and symptoms). Flare prophylaxis with low-dose colchicine or other agents such as non-steroidal anti-inflammatory drugs was permitted.

Prior to data collection, investigators explained the aim of the study to eligible patients. According to the Declaration of Helsinki, all participants read the study information sheet and signed informed consent. The local Ethics Committee approved the protocol [PI2018/027].

This article was written in accordance with the STROBE statement (31) and EULAR recommendations for reporting ultrasound studies in rheumatic and musculoskeletal diseases (32).

Variables

Outcome variables were (a) increased intima-media thickness (IMT, > 0.9 mm, measured by automatic measurement system), and (b) the presence of atheroma plaques. Both variables were assessed following bilateral carotid artery ultrasound, performed according to the Mannheim consensus (33).

The primary explanatory variables were the presence of a DC sign, aggregates, tophi, and PD signal in the ultrasound evaluating MSU crystal deposits (according to OMERACT definitions for MSU crystal deposits and articular inflammation) (34, 35).

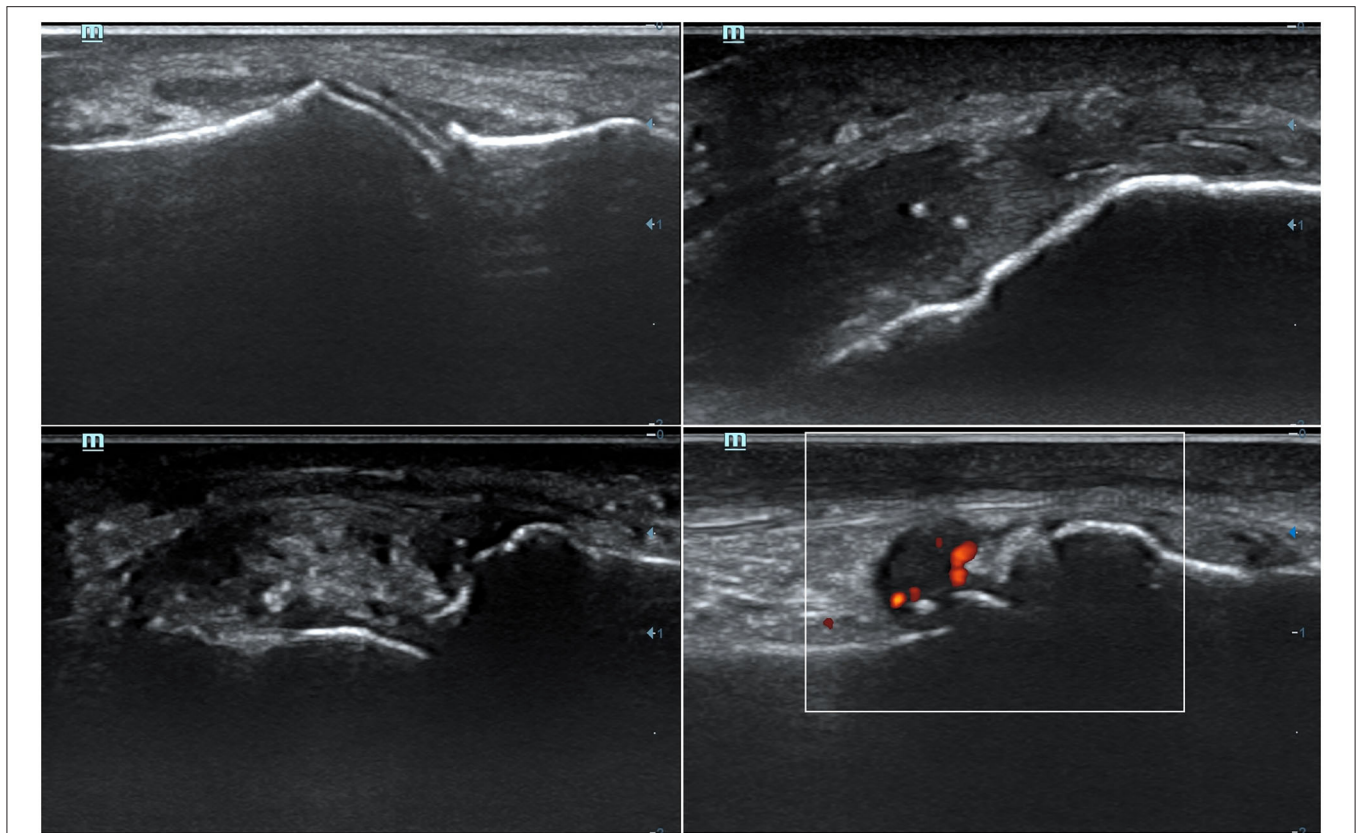


FIGURE 1 | Representative ultrasound features of monosodium urate crystal deposits and associated inflammation. (Up-left) A double contour sign at the cartilage of the 1st metatarsal bone. (Up-right) Two aggregates inside distal patellar tendon. (Bottom-left) A tophus seen at the radial aspect of the 2nd metacarpophalangeal joint. (Bottom-right) A positive (grade 2) power-Doppler signal at 1st metatarsophalangeal joint, indicative of synovitis.

Secondary explanatory variables included demographic and clinical characteristics, including cardiovascular risk factors, history of CVD, cardiovascular risk categories, and others involving gout disease and therapeutics (full list of secondary explanatory variables provided in the **Supplementary Data 1**). These were collected at clinics by attending physicians.

Ultrasound Assessment

Participants were referred for a musculoskeletal and carotid ultrasound assessment. The two sonographers (AMS and MA) who performed the study had accredited experience in vascular and musculoskeletal ultrasound (AMS: 20 years of experience, level 2 European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology competency, a teacher at the Ultrasound School of the Spanish Society of Rheumatology; MA: 10 years of experience, certified by the Ultrasound School of the Spanish Society of Rheumatology). They were blinded to clinical and laboratory data, and patients were asked not to talk about their disease and treatments. Immediately after ultrasound evaluation, sonographers reported their findings, which were available to the patient and the attending rheumatologist.

The ultrasound system used was the Mindray DC-70 device (Mindray Medical International Ltd, Shenzhen, PRC), with a high frequency (6–14 MHz) linear probe (L14-6NE model)

and greyscale and Doppler modalities. Frequencies of at least 12 MHz were used to scan for elementary lesions; PD signal assessment was optimized by adjusting gain, reducing pulse repetition frequency, and placing the scanning box to the region of interest.

For the musculoskeletal assessment, we followed a binary (presence/absence) scoring system at the anatomical region level, as suggested by Naredo et al. (36). The domains were (a) elementary lesions of MSU crystal deposits (DC sign, aggregates, and tophi), following OMERACT definitions (34) (**Figure 1**); and (b) inflammation, assessed by the presence of a local PD signal and graded in a semiquantitative score as 0–3 (35) (**Figure 1**). The evaluated regions, adapted from Naredo et al. (36), were wrists (radiocarpal and midcarpal), second metacarpophalangeal (MCPs) and first metatarsophalangeal (MTPs) joints, and triceps and patellar tendons and their entheses. For upper limb scans, patients remained seated, with their hands over a flat surface for hand scans and with an elbow flexion of 90 degrees for triceps tendon scans. For lower limb scans, patients laid in a supine position, with knee flexion of 90 degrees for patellar tendon and feet scans. All regions were examined longitudinally for the whole width of their dorsal aspects; for second MCPs and first MTPs, medial aspects were also examined.

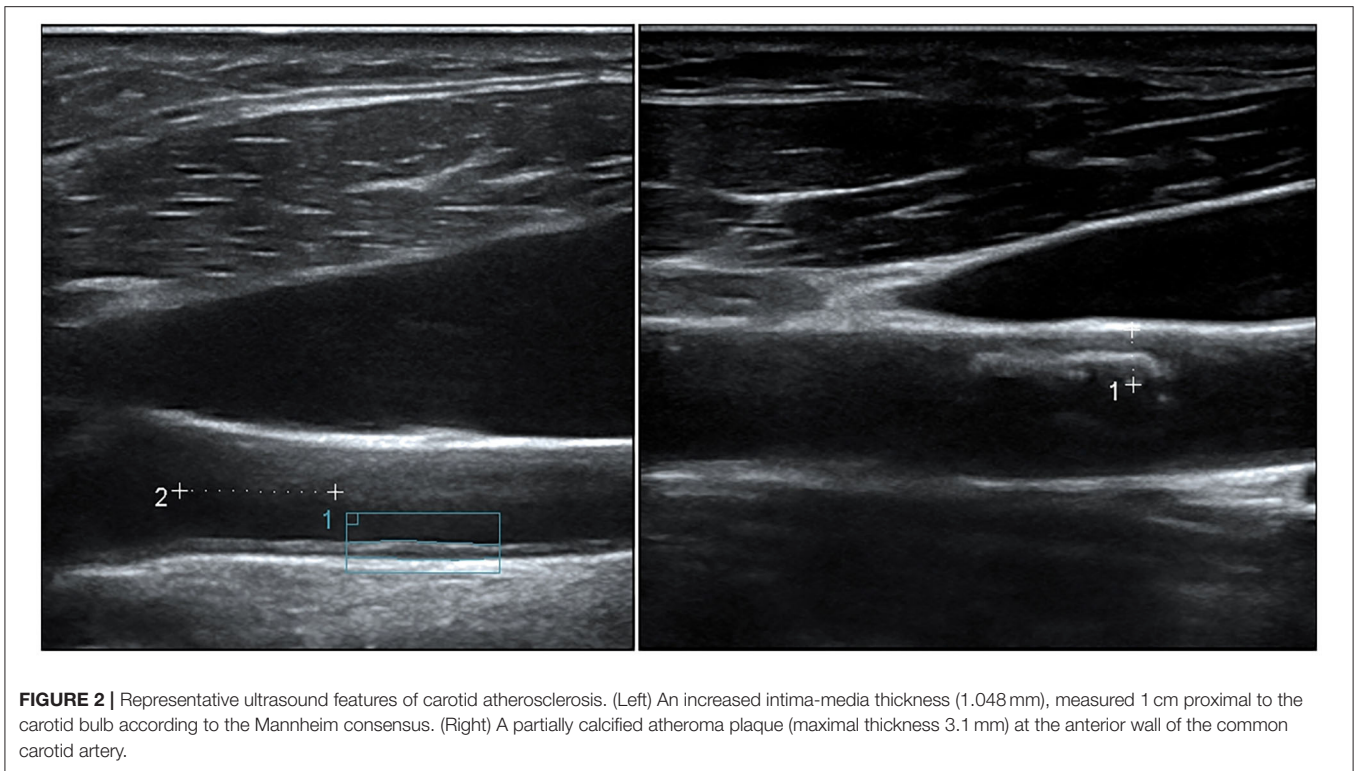


FIGURE 2 | Representative ultrasound features of carotid atherosclerosis. (Left) An increased intima-media thickness (1.048 mm), measured 1 cm proximal to the carotid bulb according to the Mannheim consensus. (Right) A partially calcified atheroma plaque (maximal thickness 3.1 mm) at the anterior wall of the common carotid artery.

Carotid arteries were bilaterally scanned for increased IMT and presence of atheroma plaques, according to the Mannheim consensus (33) (Figure 2). Participants laid in a supine position with a mild hyperextension of the neck. Common carotids and their branches were scanned longitudinally and transversally for plaques, while IMT was measured longitudinally at common carotids.

Statistical Analysis

Sample Size

The prevalence of carotid atheroma plaques ranges between 29.1 and 48.9% (27–30). Assuming a prevalence of 40%, with 80% power, a significance level of 95%, and an estimated rate of refusal to participate of 10%, the estimated sample size was a minimum of 86 patients.

Statistical Analysis

Descriptive statistics are presented as frequencies (n) and percentages (%) for qualitative variables and as mean (standard deviation) or median (interquartile range) for parametric or non-parametric quantitative variables, respectively. Three quantitative variables were categorized by standard definitions: obesity (body mass index ≥ 30 kg/m²), chronic kidney disease (glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m², according to the CKD-EPI equation) and severe chronic kidney disease, stage 4–5 (glomerular filtration rate < 30 mL/min/1.73 m², according to the CKD-EPI equation).

To ensure intra- and interobserver reliability, both sonographers performed the aforementioned musculoskeletal and carotid ultrasound assessment in three patients on the same

day and repeated the examination 2 weeks later. Reliability was evaluated by Cohen's κ . The κ for intra-observer agreement ranged from 0.65 to 0.75 ($p < 0.001$); for inter-observer concordance, κ was 0.66 ($p = 0.001$). These results indicate a good level of agreement, similar to the work by Naredo et al. (36).

The sum of locations showing elementary lesions of MSU crystal deposits or positive PD signal (≥ 1) was estimated to assess crystal and inflammatory burden, respectively. Sum scores for DC sign, aggregates and tophi were given for locations with deposits or a positive PD signal, and individually for each elementary lesion.

The association analysis employed simple logistic regression, considering increased IMT or atheroma plaques as the dependent variables.

A sensitivity analysis was planned, limiting a positive PD signal to scores of 2 or 3, which represent a significant inflammatory burden; a grade 1 PD signal may sometimes be found in healthy individuals (37).

No specific approaches were followed to deal with missing data.

IBM SPSS Statistics for Windows, version 25.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) was used for the analyses.

RESULTS

Clinical, Demographic, and Gout Characteristics

A total of 103 patients with crystal-proven gout were included in the study between December 2017 and June 2020; no patients

TABLE 1 | Participants' characteristics and comparisons according to carotid ultrasound findings.

Variables	Total (n = 103)	Increased IMT			Atheroma plaque		
		Yes (n = 33)	No (n = 67)	p	Yes (n = 61)	No (n = 42)	p
Demographic characteristics							
Age in years, mean (SD)	62.3 (14.1)	70.1 (10.2)	58.3 (14.2)	<0.001	68.1 (10.8)	53.9 (14.3)	<0.001
Men, n (%)	94 (91.3)	31 (93.9)	60 (89.6)	0.471	55 (90.2)	39 (92.9)	0.634
White, n (%)	92 (89.3)*	31 (93.9)	58 (86.6)	0.268	55 (90.2)	37 (88.1)	0.738
Clinical characteristics							
Serum urate (mg/dL), mean (SD) [n = 101]	8.2 (1.5)	8.1 (1.8)	8.3 (1.3)	0.606	8.2 (1.6)	8.3 (1.4)	0.805
GFR (CKD-EPI, mL/min/1.73 m ²), mean (SD)	75.2 (22.4)	69.5 (18.7)	78.1 (23.5)	0.067	70.6 (22.6)	81.8 (20.7)	0.012
CKD (GFR < 60 mL/min/1.73 m ²), n (%)	26 (25.2)	11 (33.3)	14 (20.9)	0.177	19 (31.1)	7 (16.7)	0.096
CKD stage 4–5 (GFR < 30 mL/min/1.73 m ²), n (%)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (4.5)	0.549	3 (4.9)	0 (0.0)	0.145
LDL-cholesterol (mg/dL), mean (SD)	112.8 (43.4)	111.4 (46.7)	113.6 (49.2)	0.813	110.4 (46.6)	116.3 (38.5)	0.946
BMI (kg/m ²), mean (SD) [n = 98]	30.3 (4.5)	30.4 (4.3)	30.4 (4.7)	0.988	30.4 (4.6)	30.2 (4.5)	0.819
Obesity (BMI ≥ 30), n (%) [n = 98]	47 (48.0)	16 (53.3)	31 (47.7)	0.609	27 (47.4)	20 (48.8)	0.890
Tobacco consumption, n (%) [n = 101]	22 (21.8)	7 (21.9)	13 (19.7)	0.802	14 (23.3)	8 (19.5)	0.648
Hypertension, n (%)	62 (60.2)	22 (66.7)	38 (56.7)	0.340	41 (67.2)	21 (50.0)	0.079
Diabetes, n (%)	23 (22.3)	10 (30.3)	13 (19.4)	0.223	21 (34.4)	2 (4.8)	<0.001
Dyslipidemia, n (%)	57 (55.3)	21 (63.6)	35 (52.2)	0.280	44 (72.1)	13 (31.8)	<0.001
Use of diuretics, n (%)	40 (38.8)	17 (51.5)	21 (31.3)	0.051	30 (49.2)	10 (23.8)	0.009
Use of lipid-lowering drugs, n (%)	37 (35.9) [†]	14 (42.4)	23 (34.3)	0.430	30 (49.2)	7 (16.7)	0.001
History of CVD, n (%)	23 (22.3)	11 (33.3)	10 (14.9)	0.034	19 (31.1)	4 (9.5)	0.010
SCORE, mean (SD) [n = 99]	4.8 (3.9)	7.2 (4.9)	3.6 (2.8)	<0.001	6.2 (4.3)	2.8 (2.1)	<0.001
FHS, mean (SD) [n = 99]	6.4 (3.9)	8.6 (4.7)	5.4 (3.0)	<0.001	7.8 (3.9)	4.5 (2.9)	<0.001
Gout-related variables							
Years since the first flare, median (IQR) [n = 100]	4.0 (0.0–10.0)	4.0 (0.0–10.0)	4.0 (0.0–10.0)	0.909	5.0 (0.0–11.8)	1.0 (0.0–6.5)	0.004
Number of flares, median (IQR) [N = 100]	3.0 (1.0–10.0)	2.0 (1.0–5.0)	3.5 (1.0–12.8)	0.054	4.0 (2.0–13.5)	2.0 (1.0–5.0)	0.009
Number of involved joints, median (IQR)	2.0 (1.0–5.0)	2.0 (1.0–3.0)	2.0 (1.0–6.0)	0.193	2.5 (1.0–6.0)	2.0 (1.0–3.0)	0.007
Presence of tophi, n (%) [N = 102]	17 (16.7)	5 (15.6)	11 (16.4)	0.920	14 (23.3)	3 (7.1)	0.031
Pattern of last flare							
Monoarticular, n (%)	58 (56.3)	13 (39.4)	42 (62.7)	0.083	29 (47.5)	29 (69.0)	0.094
Oligoarticular, n (%)	37 (35.9)	16 (48.5)	21 (31.3)	-	26 (42.6)	11 (26.2)	-
Polyarticular, n (%)	8 (7.8)	4 (12.1)	4 (6.0)	-	6 (9.8)	2 (4.8)	-
Prophylaxis at the time of ultrasound, n (%)	91 (88.3) [‡]	29 (87.9)	60 (89.6)	0.801	53 (86.9)	38 (90.5)	0.577

P values were considered significant below 0.050 (bold).

*Ancestries other than white European: Latin American, n = 4 (3.9%); Arabic, n = 4 (3.9%); Roma, n = 2 (1.9%); Asian, n = 1 (1.0%).

[†]Lipid-lowering drugs: statins, n = 34 (2 in combination with fibrates and 1 with ezetimibe); fibrates in monotherapy, n = 3.

[‡]Prophylactic agents: colchicine, n = 90 (87.4%); prednisone, n = 1 (1.0%).

IMT, intima-media thickness; SD, standard deviation; GFR, glomerular filtration rate; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CKD, Chronic Kidney Disease; LDL, low-density lipoprotein; BMI, body mass index; CVD, cardiovascular disease; SCORE, Systematic Coronary Risk Evaluation; FHS, Framingham Heart Study; IQR, interquartile range.

were excluded. **Table 1** presents the characteristics of the enrolled participants. Patients were mostly white men, with a mean age of 62 years. At diagnosis, 91 (90.1%) had hyperuricemia (serum urate level ≥ 6.8 mg/dL), and 26 (25.2%) had chronic kidney disease. Twenty-three (22.3%) had established CVD. According to the cardiovascular risk categories, 33% were at moderate risk, 29% at high risk and 38% at very high risk, while none showed a low risk. Regarding gout characteristics, time from the first flare to diagnosis was long (median 4 years), tophi were present in 17 (16.7%), and almost half the patients presented with an oligo- or poly-articular flare, all features indicating a high MSU crystal burden. Ninety patients were taking colchicine at the time of the ultrasound (mode dose of 0.5 mg/day, 17.8% received 1 mg/day).

Ultrasound Assessment

All participants underwent ultrasound assessment, performed a mean of 28.9 days (SD 22.6) after diagnosis. **Table 2** shows the extent of the signs of MSU crystal deposit and inflammation. All participants showed sonographic signs of crystal deposits at the examined locations, with a mean sum of 9.9 and a minimum of 2, with tophi standing out as the most frequent. The mean sum of locations with positive PD signal was 1. The rate of patients presenting positive PD signal was 67.0% (grade 2–3 in 30.1%). Positive PD signal significantly correlated with deposits ($r = +0.37$, $p < 0.001$), mainly due to tophi ($r = +0.37$, $p < 0.001$), and aggregates ($r = +0.20$, $p = 0.040$), but not to the DC sign ($r = +0.12$, $p = 0.232$).

TABLE 2 | Musculoskeletal ultrasound findings and their association with carotid atherosclerosis.

Sum of locations with	Mean (SD)	Range	Increased IMT (n = 33)		Atheroma plaque (n = 61)	
			OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Deposits	9.9 (4.1)	2–21	1.06 (0.95–1.17)	0.290	1.07 (0.97–1.19)	0.162
Double contour sign	0.9 (1.0)	0–5	1.05 (0.68–1.61)	0.830	1.03 (0.69–1.56)	0.878
Aggregates	4.1 (2.8)	0–10	1.01 (0.87–1.18)	0.895	1.01 (0.88–1.17)	0.856
Tophi	4.9 (2.3)	0–10	1.19 (0.98–1.44)	0.088	1.24 (1.03–1.50)	0.026
Positive PD signal (≥1)	1.1 (1.1)	0–5	0.79 (0.53–1.20)	0.272	1.67 (1.09–2.56)	0.019
PD signal 2–3	0.4 (0.7)	0–3	0.85 (0.44–1.64)	0.621	1.70 (0.87–3.33)	0.122

P values were considered significant below 0.050 (bold).

IMT, intima-media thickness; SD, standard deviation; OR, odds ratio; CI, confidence interval; PD, power Doppler.

Regarding the carotid scans, atheroma plaques were present in 61 individuals (59.2%) and were found bilaterally in 33 (32.0%). IMT measurement was not possible in three patients due to extensive calcified atherosclerosis. Thirty-three participants showed increased IMT, which was bilateral in 13.

The distribution of musculoskeletal and carotid ultrasound findings across secondary explanatory variables is shown in **Table 1** and **Supplementary Tables 1, 2**.

Association Analysis

Table 2 presents the results of the logistic regression, assessing the association between carotid ultrasound findings and signs of MSU crystal deposits and inflammation. The extent of tophi and positive PD signal were significantly associated with the presence of atheroma plaques. No association was found with increased IMT.

An analysis of bilateral carotid ultrasound findings (**Supplementary Table 3**) showed that bilateral atheroma plaques were linked to the extent of locations with deposits, tophi, and positive PD signal. As above, no associations were found with a bilateral increased IMT.

DISCUSSION

The relationship between gout and CVD has been amply documented, with some studies supporting a causative role for gout. Nonetheless, the mechanism by which these entities are connected is still unknown. In this study, we discovered that MSU crystal deposits and consequent intercritical inflammation are linked with the presence of subclinical carotid atherosclerosis. We found that the extent of sonographic MSU crystal load (mainly by tophi) and inflammatory load expressed as a positive PD signal, were associated with the presence of carotid atheroma plaques. This finding may represent a paradigm shift for gout management. All patients with gout, even those with infrequent flares, showed sonographic signs of MSU crystals, especially tophi. The consistent presence of deposits, along with the deleterious association identified in our study, would merit an early initiation of ULT, even after the first flare, once the disease is definitively diagnosed. An early treatment of gout has indeed demonstrated a reduction of flares and inflammation by imaging (38); this approach would hypothetically reduce the ultimate risk

of developing CVD. However, experts still recommend delaying the initiation of ULT until the disease has reached a certain severity (39).

Doppler techniques show the degree of vascularization or blood flow at the examined locations. A positive PD signal translates to inflammation in chronic inflammatory arthritis, and it correlates with the cytokine profile (40) and histopathological synovitis (41). In gout flares, the PD signal is markedly increased; it can persist at lower levels during intercritical periods (14, 42, 43) and decrease during ULT (43). In our series, where two out of three patients showed a positive PD signal (a surrogate marker of crystal-led inflammation), an association was observed with atheroma plaques. Our data thus suggest that the PD signal might be an indicator of cardiovascular risk and a potential target for preventing CVD. In line with our clinical practice, 87% of participants were on prophylactic colchicine initiated after proving the diagnosis of gout, which might have influenced the results due to its anti-inflammatory effect (44). In the study by Peiteado et al. (43), a positive PD signal was found in 96% of patients, with a smaller proportion taking prophylactic colchicine (71%). Thus, our findings should be replicated in a population not under prophylactic agents. Still, the 67% rate of positive PD signal is significant, considering the anti-inflammatory therapeutic background and the intercritical situation of the patients.

Ultrasound in gout has mainly been advocated for diagnosis (45), though some recent papers have proven an interesting role in monitoring the disease, such as checking the reduction of deposits during ULT (46), and predicting the occurrence of flares after discontinuation of colchicine (47) or the achievement of remission criteria in the following 12 months (48). Furthermore, ultrasound could also be of interest for establishing cardiovascular risk. Our results on the extent of tophi and joint inflammation strengthen the value of crystal burden assessment to predict cardiovascular outcomes in patients newly diagnosed with gout. A recent paper from France (49) sustains this point of view. The volume of MSU crystals measured by dual-energy computed tomography predicted subsequent cardiovascular events and mortality in the follow-up. Accordingly, the estimated crystal burden by imaging may even be used, like subcutaneous tophi, to individualize the proper serum urate target for the patient (39).

Our findings support a close relationship between MSU crystals and inflammation, on the one hand, and atherosclerosis on the other. However, the cross-sectional design impedes establishing causality. In addition, all the analyzed variables related to CVD and gout are closely intertwined, as shown in **Table 1** and **Supplementary Tables 1, 2**. Potentially, these issues could have introduced some bias into the association analysis. Larger prospective studies would be desirable, but including groups without ULT is unethical. Nonetheless, the MSU crystal–inflammation–atherosclerosis relationship is supported by the current knowledge available for the atherosclerotic process (10).

This study carries a risk of selection bias, as participants were patients with gout who attended our rheumatology clinic, but not those who are monitored in primary care or those who self-managed their flares. This may have led to a higher rate of comorbidities, cardiovascular risk, crystal burden or a more inflammatory disease.

Women were also underrepresented in our study. Although gout is more prevalent in men, the percentage of female participants (8.7%) is too low. A lower suspicion of gout in women, and accordingly a lower referral to the rheumatology unit, could explain this fact.

CONCLUSION

Sonographic deposits of MSU crystals were consistently observed in newly seen patients with gout, and two out of three had inflammation in the intercritical period despite a month on colchicine as average. Crystal and inflammatory load, here shown as tophi and positive PD signal, were found to be associated with carotid atherosclerosis. This new finding may contribute to understanding the complex relationship between gout and atherosclerosis.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

REFERENCES

- Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. (2018) 392:1736–88. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
- Disveld IJM, Zoakman S, Jansen TLTA, Rongen GA, Kienhorst LBE, Janssens HJEM, et al. Crystal-proven gout patients have an increased mortality due to cardiovascular diseases, cancer, and infectious diseases especially when having tophi and/or high serum uric acid levels: a prospective cohort study. *Clin Rheumatol*. (2019) 38:1385–91. doi: 10.1007/s10067-019-04520-6
- Kuo C-F, See L-C, Luo S-F, Ko Y-S, Lin Y-S, Hwang J-S, et al. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology*. (2010) 49:141–6. doi: 10.1093/rheumatology/kep364
- Clarson LE, Chandratne P, Hider SL, Belcher J, Heneghan C, Roddy E, et al. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. (2015) 22:335–43. doi: 10.1177/2047487313514895
- Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum*. (2006) 54:2688–96. doi: 10.1002/art.22014
- Richette P, Clerson P, Périsin L, Flipo R-M, Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. (2015) 74:142–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203779
- Meek IL, Picavet HSJ, Vonkeman HE, Verschuren WMM, van de Laar MAFJ. Increased cardiovascular risk factors in different rheumatic diseases compared with the general population. *Rheumatology*. (2013) 52:210–6. doi: 10.1093/rheumatology/kes194
- 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. *Ann Rheum Dis*. (2010) 69:1162–4. doi: 10.1136/ard.2009.122770

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Alicante General University Hospital, Institute of Sanitary and Biomedical Research (ref. PI2018/027). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

IC: data curation, investigation, project administration, visualization, writing—original draft, and writing—review and editing. AM-S: funding acquisition, investigation, and writing—review and editing. MA: conceptualization, formal analysis, funding acquisition, investigation, methodology, supervision, visualization, and writing—review and editing. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

This work was supported by the Spanish Foundation of Rheumatology (Grant exp. 17/EM253/0201). The funder had no role on the study design, data analysis or results communication.

ACKNOWLEDGMENTS

To our colleagues Paloma Vela Ph.D., Vega Jovaní Ph.D., Pilar Bernabeu MD, Ximo Esteve Ph.D., Marisa Peral MD, Laura Ranieri MD, and Salvador López-Salguero MD for their contribution to the recruitment of participants. To Silvia Gómez B.Sc., and Rocío Caño Ph.D. for their research assistance. To Ms. Megan Harris for the language edition of the manuscript.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.795984/full#supplementary-material>

9. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*. (2007) 116:894–900. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703389
10. Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ, Bradwin G, Hasan AA, Rifai N. Comparison of interleukin-6, C-reactive protein, and low-density lipoprotein cholesterol as biomarkers of residual risk in contemporary practice: secondary analyses from the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial. *Eur Heart J*. (2020) 41:2952–61. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa160
11. Diaz-Torne C, Ortiz MA, Garcia-Guillen A, Jeria-Navarro S, Sainz L, Fernandez-Sanchez S, et al. The inflammatory role of silent urate crystal deposition in intercritical gout. *Rheumatology*. (2021) 60:5463–72. doi: 10.1093/rheumatology/keab335
12. Pascual E. Persistence of monosodium urate crystals and low-grade inflammation in the synovial fluid of patients with untreated gout. *Arthritis Rheum*. (1991) 34:141–5. doi: 10.1002/art.1780340203
13. Dalbeth N, Pool B, Gamble GD, Smith T, Callon KE, McQueen FM, et al. Cellular characterization of the gouty tophus: a quantitative analysis. *Arthritis Rheum*. (2010) 62:1549–56. doi: 10.1002/art.27356
14. Chowalloor P, Raymond WD, Cheah P, Keen H. The burden of subclinical intra-articular inflammation in gout. *Int J Rheum Dis*. (2020) 23:661–8. doi: 10.1111/1756-185X.13811
15. Carter JD, Kedar RP, Anderson SR, Osorio AH, Albritton NL, Gnanashanmugam S, et al. An analysis of MRI and ultrasound imaging in patients with gout who have normal plain radiographs. *Rheumatology*. (2009) 48:1442–6. doi: 10.1093/rheumatology/kep278
16. Döring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and atherothrombosis. *Circ Res*. (2017) 120:736–43. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309692
17. Dai Y, Cao Y, Zhang Z, Vallurupalli S, Mehta JL. Xanthine oxidase induces foam cell formation through LOX-1 and NLRP3 activation. *Cardiovasc Drugs Ther*. (2017) 31:19–27. doi: 10.1007/s10557-016-6706-x
18. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. (2017) 19:42. doi: 10.1007/s11883-017-0678-6
19. Disveld IJM, Fransen J, Rongen GA, Kienhorst LBE, Zoakman S, Janssens HJEM, et al. Crystal-proven gout and characteristic gout severity factors are associated with cardiovascular disease. *J Rheumatol*. (2018) 45:858–63. doi: 10.3899/jrheum.170555
20. Perez-Ruiz F, Martínez-Indart L, Carmona L, Herrero-Beites AM, Pijoan JI, Krishnan E. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. (2014) 73:177–82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202421
21. Vincent ZL, Gamble G, House M, Knight J, Horne A, Taylor WJ, et al. Predictors of mortality in people with recent-onset gout: a prospective observational study. *J Rheumatol*. (2017) 44:368–73. doi: 10.3899/jrheum.160596
22. Nakayama DA, Barthelemy C, Carrera G, Lightfoot RW, Wortmann RL. Tophaceous gout: a clinical and radiographic assessment. *Arthritis Rheum*. (1984) 27:468–71. doi: 10.1002/art.1780270417
23. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, 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). *Eur Heart J*. (2011) 32:1769–818. doi: 10.1093/eurheartj/ehr158
24. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. (2016) 37:2315–81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
25. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam study. *Circulation*. (1997) 96:1432–7. doi: 10.1161/01.CIR.96.5.1432
26. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987–1993. *Am J Epidemiol*. (1997) 146:483–94. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009302
27. Çukurova S, Pamuk ÖN, Ünlü E, Pamuk GE, Çakir N. Subclinical atherosclerosis in gouty arthritis patients: a comparative study. *Rheumatol Int*. (2012) 32:1769–73. doi: 10.1007/s00296-011-1900-4
28. Friedlander AH, Graves LL, Grabich SG, Aghazadehsanai N, Chang TI. Prevalence of calcified carotid artery atheromas on panoramic images of older men with gout: a descriptive retrospective study. *Dentomaxillofac Radiol*. (2017) 46:20160406. doi: 10.1259/dmfr.20160406
29. Gancheva R, Kundurdjiev A, Ivanova M, Kundurzhev T, Kolarov Z. Evaluation of cardiovascular risk in stages of gout by a complex multimodal ultrasonography. *Rheumatol Int*. (2017) 37:121–30. doi: 10.1007/s00296-016-3556-6
30. Andrés M, Bernal JA, Sivera F, Quilis N, Carmona L, Vela P, et al. Cardiovascular risk of patients with gout seen at rheumatology clinics following a structured assessment. *Ann Rheum Dis*. (2017) 76:1263–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210357
31. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Bull World Health Organ*. (2007) 85:867–72. doi: 10.2471/BLT.07.045120
32. Costantino F, Carmona L, Boers M, Backhaus M, Balint PV, Bruyn GA, et al. EULAR recommendations for the reporting of ultrasound studies in rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs). *Ann Rheum Dis*. (2021) 80:840–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219816
33. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu 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. *Cerebrovasc Dis*. (2012) 34:290–6. doi: 10.1159/000343145
34. Terslev L, Gutierrez M, Schmidt WA, Keen HI, Filippucci E, Kane D, et al. Ultrasound as an outcome measure in gout. A validation process by the OMERACT ultrasound working group. *J Rheumatol*. (2015) 42:2177–81. doi: 10.3899/jrheum.141294
35. Dougados M, Jousse-Joulin S, Mistretta F, d'Agostino M-A, Backhaus M, Bentine J, et al. Evaluation of several ultrasonography scoring systems for synovitis and comparison to clinical examination: results from a prospective multicentre study of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. (2010) 69:828–33. doi: 10.1136/ard.2009.115493
36. Naredo E, Uson J, Jiménez-Palop M, Martínez A, Vicente E, Brito E, et al. Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition: which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout? *Ann Rheum Dis*. (2014) 73:1522–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-2-03487
37. Padovano I, Costantino F, Breban M, D'Agostino MA. Prevalence of ultrasound synovial inflammatory findings in healthy subjects. *Ann Rheum Dis*. (2016) 75:1819–23. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208103
38. Dalbeth N, Saag KG, Palmer WE, Choi HK, Hunt B, MacDonald PA, et al. Effects of febuxostat in early gout: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol*. (2017) 69:2386–95. doi: 10.1002/art.40233
39. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res*. (2020) 72:744–60. doi: 10.1002/acr.24180
40. do Prado AD, Bisi MC, Piovesan DM, Bredemeier M, Batista TS, Petersen L, et al. Ultrasound power Doppler synovitis is associated with plasma IL-6 in established rheumatoid arthritis. *Cytokine*. (2016) 83:27–32. doi: 10.1016/j.cyto.2016.03.014
41. Andersen M, Ellegaard K, Hebsgaard JB, Christensen R, Torp-Pedersen S, Kvist PH, et al. Ultrasound colour Doppler is associated with synovial pathology in biopsies from hand joints in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. (2014) 73:678–83. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202669

42. Thiele RG. Role of ultrasound and other advanced imaging in the diagnosis and management of gout. *Curr Rheumatol Rep.* (2011) 13:146–53. doi: 10.1007/s11926-010-0156-4
43. Peiteado D, Villalba A, Martín-Mola E, de Miguel E. Reduction but not disappearance of Doppler signal after two years of treatment for gout. Do we need a more intensive treatment? *Clin Exp Rheumatol.* (2015) 33:385–90.
44. Pascual E, Castellano JA. Treatment with colchicine decreases white cell counts in synovial fluid of asymptomatic knees that contain monosodium urate crystals. *J Rheumatol.* (1992) 19:600–3.
45. Neogi T, Jansen TLTA, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* (2015) 67:2557–68. doi: 10.1002/art.39254
46. Hammer HB, Karoliussen L, Terslev L, Haavardsholm EA, Kvien TK, Uhlig T. Ultrasound shows rapid reduction of crystal depositions during a treat-to-target approach in gout patients: 12-month results from the NOR-Gout study. *Ann Rheum Dis.* (2020) 79:1500–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217392
47. Ebstein E, Forien M, Norkuviene E, Richette P, Mouterde G, Daien C, et al. UltraSound evaluation in follow-up of urate-lowering therapy in gout phase 2 (USEFUL-2): duration of flare prophylaxis. *Joint Bone Spine.* (2020) 87:647–51. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.09.014
48. Cipolletta E, Di Battista J, Di Carlo M, Di Matteo A, Salaffi F, Grassi W, et al. Sonographic estimation of monosodium urate burden predicts the fulfillment of the 2016 remission criteria for gout: a 12-month study. *Arthritis Res Ther.* (2021) 23:185. doi: 10.1186/s13075-021-02568-x
49. Marty-Ané A, Norberciak L, Andrés M, Houvenagel E, Ducoulombier V, Legrand J, et al. Crystal deposition measured with dual-energy computed tomography: association with mortality and cardiovascular risks in gout. *Rheumatology.* (2021) 60:4855–60. doi: 10.1093/rheumatology/keaa920

Conflict of Interest: MA declares consultancies and speaking fees from Menarini and Grünenthal.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2021 Calabuig, Martínez-Sanchis and Andrés. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

6. DISCUSIÓN

6.1. Hallazgos principales

El primero de los dos trabajos es el primer estudio de campo realizado con la intención de estimar la prevalencia (el **alcance**) de la gota en pacientes ingresados por evento cardiovascular –y, por lo tanto, con un riesgo cardiovascular muy alto–. Tras la revisión de las historias clínicas electrónicas y la realización de entrevistas presenciales utilizando los criterios clínicos de clasificación ACR/EULAR, la prevalencia de gota en esta población fue del 15 %, estando presente, por tanto, en uno de cada siete de estos pacientes. Este hallazgo contrasta con el gran infrarregistro de la gota en las historias clínicas electrónicas y en los informes de alta. Los pacientes con gota eran significativamente más mayores y con mayor frecuencia de ERC y de uso de diuréticos. En cuanto a las características de la gota, se trata de una enfermedad de larga evolución, aunque se reportaron pocos ataques y hubo escasa presencia de tofos subcutáneos. A pesar de que la mayoría tenía antecedentes de eventos cardiovasculares, los niveles de uricemia no estaban adecuadamente controlados y el uso de TRU fue insuficiente. La hiperuricemia fue el único predictor de gota en la población cardiovascular ingresada; en caso de no disponer del nivel de uricemia, entonces la ERC fue la única variable predictora. En resumen, este trabajo ha revelado una gran población con gota y alto riesgo cardiovascular, pero con un insuficiente registro y un inadecuado manejo, lo que refleja la necesidad de implementar estrategias de educación y manejo en esta población.

La motivación del segundo trabajo fue ahondar en el posible papel causal (el **impacto**) de la gota sobre la aterosclerosis carotídea subclínica. Se trata del primer estudio ecográfico realizado en pacientes con gota que evalúa la asociación entre los

signos ecográficos de gota y la señal PD positiva, y las placas de ateroma carotídeas. La realización de la evaluación ecográfica musculoesquelética y vascular mostró que los pacientes presentaban una media de nueve localizaciones con signos ecográficos de depósito (siendo el más frecuente el tofo) y que dos tercios tenían señal PD positiva, pese a estar en período intercrítico y a un elevado uso de colchicina profiláctica. Descubrimos que la extensión de los tofos (expresando la carga de cristales) y el grado de señal PD positiva (expresando la carga inflamatoria), ambos correlacionados entre sí, se asociaron con la presencia de placas de ateroma carotídeas. Por tanto, nuestros hallazgos ahondan en el nocivo papel de la carga de cristales de UMS y su inflamación asociada sobre la aterosclerosis en pacientes con gota.

6.2. De la enfermedad cardiovascular a la gota. Alcance

Objetivo primario: Estimar la prevalencia de gota en pacientes ingresados por evento cardiovascular.

En Europa Occidental y Norteamérica, la prevalencia de gota en adultos oscila entre el 0,3 y el 4,8 % (2,187). En España, la prevalencia más recientemente estimada es del 2,4 % (1). En pacientes con ERC, las cifras son mayores: 24 % en un estudio transversal en Estados Unidos, 24,3 % en una cohorte alemana y entre un 17,8 y un 22,8 % en un estudio transversal en Irlanda (105–107). Hasta la fecha, los datos sobre la prevalencia de la gota en ECV establecida son escasos –un análisis del registro sueco de insuficiencia cardíaca en 2019 reveló un 4,2 % (188)– y ningún estudio se había centrado en pacientes ingresados por eventos cardiovasculares. En el presente estudio de campo se ha obtenido una prevalencia del 15 %, lo que supone que, en la población hospitalizada por eventos cardiovasculares, la gota está presente en uno de cada siete pacientes. Se trata de un valor seis veces mayor que el comunicado en la población adulta española, aunque menor que el de la población con ERC, si bien aquí no tenemos datos nacionales. La elevada prevalencia de gota en población con ECV se explica por la mayor edad, el síndrome metabólico, la ERC y el uso de diuréticos, pero al mismo tiempo posiblemente por ser la gota en sí misma un FRCV independiente. Nuestros datos demuestran la estrecha relación entre las enfermedades cardiovasculares y las inflamatorias.

Objetivo secundario 1: Evaluar la tasa de registro de gota en las historias clínicas e informes de alta de hospitalización de los pacientes con eventos cardiovasculares.

En contraposición con los estudios que emplean grandes bases de datos poblacionales –donde probablemente exista un número considerable de casos de gota no reportados o erróneamente diagnosticados , este estudio de campo garantiza una alta precisión diagnóstica, dado el buen rendimiento que los criterios clínicos ACR/EULAR de 2015 han mostrado para los estudios epidemiológicos en ausencia de un diagnóstico probado con cristales (182).

En nuestro estudio, en el que todos los participantes fueron entrevistados mediante estos criterios, se diagnosticó de gota a 40 pacientes. De éstos, 26 (65 %) tenían un diagnóstico previo registrado en la **historia clínica**, mientras que los 14 restantes (35 %) no estaban previamente diagnosticados y fueron diagnósticos *de novo*. En el estudio EPISER2016 (1), que situaba la prevalencia de gota en España en un 2,4 %, y que utilizaba estos mismos criterios para el diagnóstico de gota, también se encontró un elevado porcentaje de casos no diagnosticados (32 %), muy similar al de nuestro estudio. Los autores de EPISER2016 sugieren que los estudios que basan su detección de casos en los análisis de los registros existentes corren el riesgo de infraestimar la prevalencia de gota, y subraya que la discrepancia entre los casos reales y los registrados incide en la atención subóptima que reciben los pacientes con gota.

Para ratificar el infrarregistro también en los pacientes ingresados por eventos cardiovasculares, revisamos la inclusión de la gota como diagnóstico secundario en los informes de alta por eventos cardiovasculares en los dos años previos en nuestro hospital; se descubrió un número limitado de casos registrados (1,4 y 2,6 %, en 2016 y

2017, respectivamente), en comparación con los resultados obtenidos por entrevista en este estudio de campo (15 %). Característicamente, las cifras de los **informes de alta** fueron similares a la prevalencia de gota en la población general (2,4 %). Es posible que la aparición de un ataque de gota durante la hospitalización hubiera influido en su inclusión; por el contrario, el desconocimiento de la gota como FRCV independiente bien establecido, y su papel dentro del manejo del «riesgo residual inflamatorio», pudo haber agravado el infrarregistro.

Objetivo secundario 2: Caracterizar la gota en términos de características clínicas y manejo en este grupo de pacientes.

Objetivo secundario 3: Identificar predictores para la presencia de gota en pacientes con ECV establecida.

Las estrategias de prevención secundaria cardiovascular se inician cuando se produce el primer evento. Desde el momento del ingreso, se inicia un tratamiento intensivo con el objetivo de reducir el muy elevado riesgo cardiovascular que conlleva el evento, mediante la consecución de unos niveles más estrictos de lípidos (control del «riesgo residual lipídico») y de un mayor control del proceso aterotrombótico (control del «riesgo residual trombótico»). Sin embargo, muchos pacientes continúan desarrollando nuevos eventos cardiovasculares. El papel de la inflamación –medida por la proteína C reactiva de alta sensibilidad– como FRCV independiente (189) y el beneficio cardiovascular de las terapias antiinflamatorias –demostrado en los ensayos COLCOT y LoDoCo2 con colchicina y el ensayo CANTOS con canakinumab (174,175,177)–, confirman la existencia del «riesgo residual inflamatorio» (190).

La gota es la principal causa de inflamación articular a nivel mundial y un FRCV independiente. Su presencia también se ha relacionado con el desarrollo de nuevos eventos cardiovasculares en pacientes con ECV establecida (191,192) y los datos de prevalencia que hemos encontrado refuerzan la necesidad de su identificación durante el ingreso hospitalario. Además, el pobre **manejo** de la misma supone un riesgo añadido en pacientes con ECV establecida. De hecho, en los pacientes de nuestro estudio, los niveles de uricemia se encontraban por debajo del objetivo terapéutico en dos tercios de los casos. Solo la mitad de los pacientes con gota estaban recibiendo TRU, lo cual denota un manejo subóptimo. La **Tabla 4** muestra la comparativa de los resultados obtenidos en el presente estudio con los de la práctica clínica real en distintas poblaciones con gota (mostrados anteriormente en la **Tabla 1**). Como se puede observar, el manejo de los pacientes de nuestro estudio se encuentra entre los peores resultados publicados en la última década, a pesar de tratarse de una población con especial riesgo cardiovascular. El uso profiláctico de colchicina se mantenía en 5 de los 40 pacientes con gota (12,5 %). Dada la recientemente demostrada reducción de eventos cardiovasculares que implica su uso, quizás este grupo de pacientes podría beneficiarse de su uso y en esquemas más prolongados a los habitualmente recomendados. Por último, casi dos de cada tres pacientes habían empleado antiinflamatorios no esteroideos para el tratamiento de sus ataques previos de gota, pese al contexto cardiovascular y renal de estos pacientes (34).

Tabla 4. Comparativa entre el presente trabajo y los estudios publicados en la última década sobre los resultados del manejo de la gota

Autores y año de publicación	Países	Nivel asistencial	Porcentaje de pacientes tratados con TRU	Porcentaje de pacientes en objetivo terapéutico (tratados y no tratados)
Calabuig <i>et al.</i> , 2020 (193)	España	Atención especializada: CAR, NER, CVA	50,0 %	33,3 % (sobre el total) y 38,5 % (sobre el total de tratados)
Pérez-Ruiz <i>et al.</i> , 2018 (41)	España	Atención especializada: REU	95,3 %	64,3 %
Roddy <i>et al.</i> , 2018 (42)	Reino Unido	Atención especializada: REU	76,0 %	45,0 %
Cottrell <i>et al.</i> , 2013 (43)	Reino Unido	Atención primaria	25,0 %	38,0 % (sobre el total de tratados)
Meier <i>et al.</i> , 2020 (44)	Suiza	Atención primaria	91,6 %	58,0 % (sobre el total de tratados)
Doghramji <i>et al.</i> , 2016 (45)	Estados Unidos Europa	Atención primaria	96,0 %	50,0 %
Khanna <i>et al.</i> , 2016 (46)	Estados Unidos	Atención primaria Atención especializada: REU	71,0 %	21,5 % (sobre el total de tratados con inhibidores de xantina oxidasa)
Corbett <i>et al.</i> , 2017 (47)	Australia	Atención especializada: REU	No disponible	73,0 % (sobre el total de tratados)
Hmar <i>et al.</i> , 2015 (48)	Australia	Atención especializada: REU, NEF, GER, CAR, HEM, COT	No disponible	93,0 %
Reaves <i>et al.</i> , 2014 (49)	Nueva Zelanda	Atención primaria	46,9 %	50,0 %
Stamp <i>et al.</i> , 2019 (50)	Nueva Zelanda	Atención primaria	25,1 %	58,9 %
Teh <i>et al.</i> , 2019 (51)	Malasia	Atención especializada: REU	92,4 %	34,9 %

TRU: terapia reductora de uricemia; CAR: cardiología; NER: neurología; CVA: cirugía vascular; REU: reumatología; NEF: nefrología; GER: geriatría; HEM: hematología; COT: cirugía ortopédica.

La hiperuricemia resultó ser el único predictor independiente de la presencia de gota en la población del estudio. Sin embargo, en el mismo ingreso, no se determinó el nivel de uricemia a 89 de 266 pacientes (33,5 %). Según nuestros resultados, de no disponer de uricemia, el único predictor independiente de la presencia de gota fue la ERC.

Por tanto, en consonancia con los resultados obtenidos en el estudio, identificar la gota en el momento de la hospitalización es sin duda una excelente oportunidad para iniciar la TRU y la colchicina, y así reducir los depósitos de cristales de UMS y la inflamación asociada a los mismos. La hiperuricemia y la ERC deben alertar sobre la presencia de gota a los clínicos que tratan la ECV. La hospitalización también supone un momento adecuado para implementar estrategias de educación al paciente con el fin de evitar el uso de antiinflamatorios no esteroideos en los ataques. Por consiguiente, un adecuado manejo de la gota podría mejorar la prevención secundaria cardiovascular mediante el control del «riesgo residual inflamatorio».

Con respecto a las características clínicas de gota, los ataques suelen aparecer espaciados al inicio de la enfermedad para volverse más frecuentes a medida que los depósitos de cristales de UMS crecen. Así, la aparición de tofos subcutáneos suele darse en estadios más tardíos. La gota en los pacientes de nuestro estudio fue de larga evolución (15 años desde el primer ataque), pero con un bajo número de ataques y de articulaciones afectadas (mediana de 3 y 2, respectivamente). Aunque un ataque de gota suele ser lo suficientemente intenso como para ser recordado, es posible que el número de episodios no se retenga de la misma manera, lo que conlleva un posible

sesgo de memoria. Se detectaron tofos en el 7,7 % de los pacientes, un número probablemente bajo para una población con gota de larga evolución. Este es probablemente un sesgo del observador, ya que fueron evaluados por examen físico, pero no confirmados por técnicas de imagen o por observación microscópica de una muestra (194). Dado que los tofos son un importante factor pronóstico de mortalidad, principalmente de origen cardiovascular (113), futuros estudios deberían establecer la prevalencia de gota tofácea en esta población.

6.3. De la gota a la enfermedad cardiovascular. Impacto

Objetivo primario: Establecer la asociación entre la extensión de los signos ecográficos de depósito de cristales de UMS y la presencia de aterosclerosis carotídea en pacientes con gota.

Objetivo secundario 1: Establecer la asociación entre el grado de inflamación ecográfica y la presencia de aterosclerosis carotídea en pacientes con gota.

Objetivo secundario 2: Estimar la correlación entre la extensión de los signos ecográficos de depósito de cristales de UMS y el grado de inflamación ecográfica.

Como se ha desarrollado a lo largo de esta tesis, la relación entre la gota y la ECV ha sido ampliamente documentada. Sin embargo, el mecanismo por el cual estas entidades están conectadas aún se desconoce. En este estudio, descubrimos que la extensión de los tofos (expresando la carga de cristales de UMS) y el grado de señal PD positiva (expresando la carga inflamatoria) durante el periodo intercrítico, estando ambos moderadamente correlacionados entre sí, se asociaron con la presencia de placas de ateroma en las arterias carótidas. Conviene subrayar que, a pesar de haber presentado un número limitado de ataques, todos los pacientes con gota mostraron signos ecográficos de cristales de UMS en al menos dos localizaciones diferentes (aunque con una media notablemente mayor: nueve sobre 26 localizaciones con posible depósito), siendo especialmente frecuentes los tofos, posiblemente debido a una moderada evolución de la enfermedad (cuatro años desde el inicio de los síntomas de gota). En la cohorte SUGAR, el 77 % de los pacientes con diagnóstico confirmado de gota presentaban algún signo ecográfico de depósito de cristales de UMS, dato que era

ligeramente mayor cuando la enfermedad tenía más de dos años de evolución. Aunque esto contrasta con el resultado obtenido en nuestro estudio (100 %), no es posible compararlos dado que en la cohorte mencionada no se detalla la media de duración de la enfermedad (195). Estos hallazgos pueden representar un cambio de paradigma para el manejo de la gota. La constante presencia de depósitos, junto con la perniciosa asociación identificada en nuestro estudio, merecerían un inicio precoz de TRU una vez diagnosticada definitivamente la gota, incluso después del primer ataque. De hecho, el tratamiento temprano de la gota ha demostrado una reducción de los ataques y de la inflamación articular evaluada mediante resonancia magnética (196). Este enfoque de inicio precoz, podría reducir de forma hipotética el riesgo final de desarrollar ECV. Sin embargo, los expertos americanos aún recomiendan retrasar el inicio de la TRU hasta que la enfermedad haya alcanzado cierta gravedad (35).

Las técnicas de ecografía Doppler muestran el grado de vascularización o flujo sanguíneo en las localizaciones examinadas. Una señal PD positiva se considera indicativa de la presencia de inflamación en las enfermedades inflamatorias articulares crónicas; además, se correlaciona con el perfil de citocinas (197) y los hallazgos histopatológicos de la sinovitis (198). Durante los ataques de gota, la señal PD se encuentra notablemente aumentada, pero ésta no desaparece completamente durante los periodos intercríticos, pudiendo persistir en niveles más bajos (126,199,200). En nuestra serie, donde el 67 % de los pacientes presentaba señal PD positiva (un marcador subrogado de inflamación mediada por cristales), se observó una asociación con las placas de ateroma carotídeas. Por lo tanto, nuestros datos sugieren que la señal PD podría ser un indicador de riesgo cardiovascular y un potencial objetivo terapéutico para prevenir la ECV. De acuerdo con nuestra práctica clínica, el 87 % de los participantes

recibían tratamiento con colchicina profiláctica desde el momento del diagnóstico de gota probado por cristales, lo que podría haber influido en los resultados debido a su efecto antiinflamatorio (201). En el estudio de Peiteado *et al.* (200) se encontró una mayor proporción de pacientes con señal PD positiva (96 %), aunque con un menor número tomando colchicina profiláctica (71 %). Considerando el antecedente terapéutico antiinflamatorio y la situación intercrítica de los pacientes, una prevalencia de señal PD positiva del 67 % es significativa. No obstante, nuestros hallazgos deberían replicarse en una población que no reciba agentes profilácticos.

La ecografía en la gota ha sido principalmente recomendada para el diagnóstico (24). Algunos trabajos recientes han mostrado un papel interesante en el seguimiento de la enfermedad, como comprobar la reducción de los depósitos durante la TRU (26), y en predecir la aparición de ataques tras la suspensión de la colchicina (202) o la consecución de los criterios de remisión en los 12 meses posteriores (203). Además, la ecografía también podría ser de interés para establecer el riesgo cardiovascular. Nuestros resultados sobre la extensión de los tofos y la inflamación articular refuerzan el valor de la evaluación de la carga de cristales para predecir los resultados cardiovasculares en pacientes recién diagnosticados con gota. Un artículo reciente de Francia (151) sostiene este punto de vista. El volumen de cristales de UMS medido por DECT predijo eventos cardiovasculares posteriores y mortalidad en el seguimiento. En consecuencia, la carga de cristales estimada por imagen puede incluso usarse, como los tofos subcutáneos, para individualizar el objetivo de uricemia apropiado para el paciente (35).

6.4. Limitaciones y fortalezas

6.4.1. Primer artículo

El tamaño muestral de este estudio de campo puede considerarse pequeño. Sin embargo, el tamaño mínimo se estableció teniendo en cuenta las estimaciones de prevalencia disponibles. Un mayor tamaño muestral añadiría precisión al intervalo de confianza del 95 %, aunque la estimación de prevalencia obtenida es relevante y bastante superior a las cifras de la población general (2,4 % en España).

El valor de un estudio de campo es aumentar la precisión de los diagnósticos, en contraste con los estudios basados en bases de datos de historias clínicas. El diagnóstico de gota mediante cristales no fue factible debido a la naturaleza epidemiológica del estudio, pero los criterios clínicos ACR/EULAR de 2015 han mostrado el mejor rendimiento para los estudios epidemiológicos en ausencia de un diagnóstico probado con cristales. Además, los pacientes con diagnóstico registrado de otra enfermedad inflamatoria articular fueron excluidos para evitar clasificaciones erróneas. Algunos casos de gota podrían haberse omitido en caso de coexistencia con otras enfermedades (204,205); de nuevo, para diferenciarlos con precisión habría sido necesario el análisis del líquido sinovial.

Determinar la consecución del objetivo de uricemia en función de una determinación analítica en el momento del ingreso puede ser problemático. Los niveles de uricemia tienden a disminuir en situaciones de inflamación aguda (206), mientras que el deterioro de la función renal –que ocasionalmente ocurre durante un evento cardiovascular– podría aumentarlos. Además, a los participantes del estudio no se les determinó el nivel de uricemia de manera sistemática, sino que se obtuvieron a partir

del análisis de sangre rutinario realizado durante la hospitalización. Para controlar este problema, se calculó el promedio de la uricemia de los cinco años previos.

El estudio se centró en pacientes ingresados por eventos cardiovasculares, por lo que los hallazgos solo deben generalizarse al ámbito hospitalario. Algunos pacientes con ECV establecida pueden no requerir ingreso (accidente isquémico transitorio, angina estable o insuficiencia cardíaca); dado que es presumible una menor gravedad de la aterosclerosis, la prevalencia de gota es previsiblemente menor. No obstante, sería conveniente replicar los resultados en el ámbito ambulatorio.

6.4.2. Segundo artículo

El diseño transversal del estudio impide establecer causalidad entre los cristales de UMS y la inflamación, y la aterosclerosis, tal y como respaldan nuestros resultados. De hecho, establecer esta relación es complicado debido a que todas las variables analizadas de ECV y gota están estrechamente relacionadas (ver **anexo VI**). Potencialmente, esto podría condicionar el análisis de asociación. Para establecer causalidad sería deseable realizar grandes estudios longitudinales, pero incluir grupos sin TRU no sería éticamente aceptable. A pesar de todo esto, la direccionalidad de la relación «cristal de UMS-inflamación-aterosclerosis» parece respaldada por el conocimiento actualmente disponible del proceso aterosclerótico tanto primario (123) como asociado a enfermedades reumáticas inflamatorias (66).

Este estudio conlleva un riesgo de sesgo de selección, ya que los participantes fueron pacientes con gota que acudieron a la consulta de Reumatología, pero no aquellos atendidos en atención primaria o los que autogestionaron sus ataques. Esto

puede haber dado lugar a un mayor número de comorbilidades, riesgo cardiovascular, carga de cristales o a una enfermedad más grave y con mayor carga inflamatoria. El muestreo consecutivo de conveniencia puede favorecer también el sesgo de selección.

Las mujeres estuvieron notablemente infrarrepresentadas en nuestro estudio. Aunque la gota es más frecuente en los hombres, el porcentaje de mujeres participantes (8,7 %) es quizás demasiado bajo. Una menor sospecha de gota en mujeres, y por tanto una menor derivación a Reumatología, podría explicar este hecho.

6.5. Futuras líneas de investigación

Esta tesis nace de la línea de investigación desarrollada por mi director de tesis, el Doctor Mariano Andrés Collado, sobre la relación entre la gota y la ECV, y que está siendo abordada desde todos sus ámbitos.

En este contexto, han surgido nuevos proyectos derivados de la presente tesis que el equipo investigador está llevando a cabo en el momento de la redacción de este documento. Estos proyectos se detallan a continuación:

1. Dado el notable infrarregistro de la gota detectado en pacientes ingresados por eventos cardiovasculares, surge un proyecto con objeto de dilucidar si realizar un cribado sistemático de gota en pacientes ingresados por evento cardiovascular (como se realiza con los FRCV tradicionales) ayuda a identificar pacientes con mayor de riesgo de mortalidad tras el alta hospitalaria.
 - Los resultados preliminares de esta investigación se han comunicado en los siguientes congresos: European Crystal Network 12th Workshop 2021 (**comunicación oral**); EULAR European Congress of Rheumatology 2021 (**póster**); XLVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología 2021 (**póster**) y American College of Rheumatology Convergence 2021 (**póster**).
2. Considerando la asociación de los depósitos de cristales de UMS con la presencia de aterosclerosis carotídea, parece oportuno investigar si la evaluación ecográfica de la carga de cristales puede predecir futuros eventos cardiovasculares en el seguimiento. Con esta idea, hemos iniciado un proyecto,

en conjunto con unos colaboradores de Lille (Francia), para evaluar los desenlaces cardiovasculares y renales de estos pacientes.

- Los resultados preliminares de esta investigación se han comunicado en los siguientes congresos: American College of Rheumatology Convergence 2020 (**póster**); Gout, Hyperuricemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) 2020 Annual Meeting (**póster**); 33e congrès français de Rhumatologie 2020 (**comunicación oral**) y I Congreso Anual de Estudiantes de Doctorado (CAED) de la Universidad Miguel Hernández 2021 (**póster**).

3. Dada la asociación de los depósitos de cristales de UMS con la presencia de aterosclerosis carotídea en un estudio transversal, estamos realizando un seguimiento ecográfico a los seis meses y al año de haber iniciado la TRU, para comprobar si existe una evolución paralela entre los depósitos de cristales de UMS y la aterosclerosis carotídea.

Tal y como se ha comentado en la discusión, en relación a los resultados de esta tesis existen otros aspectos de la compleja relación «gota-ECV» que merecen ser explorados:

- 1. Impartir sesiones informativas periódicas a los especialistas en ECV sobre la gota como FRCV, ¿reduciría el infradiagnóstico y el infrarregistro de la misma?**

Según nuestros resultados, la hiperuricemia y la ERC deben alertarnos sobre la presencia de gota en población cardiovascular. Dar a conocer estos factores y la propia gota a los clínicos que tratan la ECV mediante un ciclo de sesiones informativas, y realizar un estudio antes-después de la intervención con el objetivo de comparar la proporción de diagnóstico y registro de gota, ayudaría a conocer la efectividad de la intervención.

2. La identificación de la gota durante la hospitalización por un evento cardiovascular, ¿mejoraría los resultados en salud?

Parece necesario incluir la gota en el grupo de FRCV que se criban de forma rutinaria durante el ingreso por evento cardiovascular y, de igual manera que con el resto de FRCV, aprovechar este momento para iniciar el tratamiento y educar al paciente (adherencia a la TRU, evitar antiinflamatorios no esteroideos en los ataques, etc.), pueda disminuir el número de eventos cardiovasculares ulteriores.

La identificación de la gota durante la hospitalización por evento cardiovascular (y el inicio del tratamiento, si se identifica) podría ayudar a mejorar un problema arraigado en los pacientes con gota –en parte responsable del manejo subóptimo de la gota–, que es la mala adherencia terapéutica a la TRU. Para ello, se plantea un estudio observacional prospectivo, comparando el grado de adherencia de los pacientes que inician TRU durante su hospitalización por un evento cardiovascular frente a los que la inician en consultas según la práctica habitual.

3. Estimación de la prevalencia de gota en pacientes con ECV atendidos de forma ambulatoria.

Para aplicar los resultados obtenidos a toda la población cardiovascular, sería necesario replicar este estudio en pacientes atendidos en atención primaria o en las consultas externas de los servicios que atienden ECV.

4. Estimación de la prevalencia de gota tofácea en pacientes con ECV.

La gota tofácea implica una enfermedad más grave por una mayor carga de cristales de UMS y una mayor carga inflamatoria, lo que condiciona un mayor riesgo cardiovascular. Convendría conocer este dato para caracterizar completamente la gota en este grupo de especial riesgo.

5. Tras la suspensión de la colchicina profiláctica, ¿aumenta el grado de señal PD positiva?

La colchicina se utiliza de forma profiláctica en pacientes con gota, desde el inicio de la TRU. Las guías de manejo de la gota de ACR recomiendan mantenerla entre tres y seis meses, prolongándola en caso de que el paciente continúe experimentando ataques. Por su parte, las recomendaciones EULAR recomiendan su uso durante los primeros seis meses de TRU. Se desconoce si este tiempo es óptimo para la reducción de la señal PD articular en el periodo intercrítico, hecho que motiva la realización de este estudio. Además, en esta tesis se ha descubierto una perniciosa asociación entre el grado de señal PD articular en pacientes con gota no tratada y la aterosclerosis carotídea. Aunque en este estudio el número de pacientes en tratamiento con colchicina fue elevado, el tiempo desde su inicio hasta la realización de la ecografía fue corto. Por tanto, realizar este estudio ayudaría a determinar el tiempo adecuado de colchicina profiláctica.

7. REFLEXIONES TRAS LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS

Emprendí esta tesis con grandísima ilusión y afán de superación personal, con impulso propio y ajeno, como una oportunidad de ahondar en un terreno acotado de mi especialidad médica desde el prisma de la investigación.

Su arranque supuso adquirir, de golpe, un inquebrantable compromiso conmigo misma, el director y la Universidad; compromiso que me ha asistido a modo de guía durante los periodos en los que he perdido el norte.

Afronté la tesis asumiendo que iba a suponer un considerable sacrificio y, efectivamente, lo ha supuesto. He aprendido que, para llevarla a buen término, se requiere atesorar o cultivar, como mínimo, estas cualidades: dedicación, objetividad, **trabajo en equipo**, escrupulosidad, madurez, disciplina, reflexión, paciencia y tesón.

Este proceso ha suscitado en mí la adquisición de aptitudes y destrezas como el **trabajo en equipo**, la curiosidad de aprender lo que no se conoce, la imaginación para idear nuevos proyectos, la creatividad para diseñarlos, el análisis crítico para evaluar los resultados propios y ajenos, así como la capacidad de comunicación para la transmisión e intercambio de ideas con la comunidad científica.

La culminación de esta tesis ha sido, por tanto, todo un desafío. Aunque el mayor desafío será aplicar lo aprendido y seguir en la senda de la investigación como instrumento para el desarrollo de la ciencia y la mejora de la vida.

8. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de gota en pacientes ingresados por evento cardiovascular fue del 15 %, valor seis veces mayor que el comunicado en la población adulta española.
2. Se detectó una elevada proporción de infrarregistro de la gota, tanto en las historias clínicas de los pacientes del estudio, como en los informes de alta de pacientes hospitalizados por evento cardiovascular en los dos años previos.
3. La gota en los pacientes ingresados por evento cardiovascular era de larga evolución, aunque con un bajo número de ataques y articulaciones afectadas. Su manejo fue subóptimo con respecto a las recomendaciones, con niveles de uricemia por encima del objetivo terapéutico y con un uso insuficiente de terapia reductora de uricemia.
4. La hiperuricemia fue el único predictor de gota en la población cardiovascular ingresada. En caso de no disponer del nivel de uricemia, la enfermedad renal crónica se tomaría como factor predictor.
5. La extensión de los signos ecográficos de depósito de cristales de urato monosódico se asoció de forma significativa con la aterosclerosis carotídea en pacientes con gota.
6. El grado de inflamación ecográfica articular se asoció de forma significativa con la aterosclerosis carotídea en pacientes con gota.
7. La extensión de los signos ecográficos de depósito de cristales de urato monosódico se correlacionó con el grado de inflamación ecográfica articular en pacientes con gota durante la fase intercrítica.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quilis N, Sivera F, Seoane-Mato D, Pérez-Ruiz F, Sánchez-Piedra C, Díaz-González F, et al. Prevalence of gout in the adult general population in Spain: estimating the proportion of undiagnosed cases. *Joint Bone Spine*. 2021;105257.
2. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(7):380-90.
3. Elfishawi MM, Zleik N, Kvrjic Z, Michet CJ, Crowson CS, Matteson EL, et al. The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-based Study over 20 Years. *J Rheumatol*. 2018;45(4):574-9.
4. Lim SY, Lu N, Oza A, Fisher M, Rai SK, Menendez ME, et al. Trends in Gout and Rheumatoid Arthritis Hospitalizations in the United States, 1993-2011. *JAMA*. 2016;315(21):2345-7.
5. Benavent D, Peiteado D, Martínez-Huedo MÁ, Hernández-Hurtado M, Balsa A, de Miguel E. Healthcare-related impact of gout in hospitalized patients in Spain. *Sci Rep*. 2021;11(1):13287.
6. Rai SK, Aviña-Zubieta JA, McCormick N, De Vera MA, Lacaille D, Sayre EC, et al. Trends in Gout and Rheumatoid Arthritis Hospitalizations in Canada From 2000 to 2011. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(5):758-62.
7. Russell MD, Yates M, Bechman K, Rutherford AI, Subesinghe S, Lanyon P, et al. Rising Incidence of Acute Hospital Admissions due to Gout. *J Rheumatol*. 2020;47(4):619-23.
8. Kiadaliri AA, Englund M. Temporal trends and regional disparity in rheumatoid arthritis and gout hospitalizations in Sweden, 1998-2015. *Clin Rheumatol*. 2018;37(3):825-30.
9. Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(3, Supplement):S11-6.
10. Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum*. 1972;15(2):189-92.
11. Ichida K, Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Murakami K, Shimizu T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun*. 2012;3(1):764.
12. Major TJ, Dalbeth N, Stahl EA, Merriman TR. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(6):341-53.
13. Köttgen A, Albrecht E, Teumer A, Vitart V, Krumsiek J, Hundertmark C, et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat Genet*. 2013;45(2):145-54.
14. Matsuo H, Nakayama A, Sakiyama M, Chiba T, Shimizu S, Kawamura Y, et al. ABCG2 dysfunction causes hyperuricemia due to both renal urate underexcretion and renal urate overload. *Sci Rep*. 2014;4:3755.
15. Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB, Khanna PP, Matsuo H, Perez-Ruiz F, et al. Gout. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):69.

16. Nakayama A, Matsuo H, Nakaoka H, Nakamura T, Nakashima H, Takada Y, et al. Common dysfunctional variants of ABCG2 have stronger impact on hyperuricemia progression than typical environmental risk factors. *Sci Rep.* 2014;4:5227.
17. Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, Neogi T, Taylor WJ, Merriman TR. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(7):1048-52.
18. Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, Abhishek A, So AK, Vargas-Santos AB, et al. Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions of disease states of gout. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1592-600.
19. Pineda C, Amezcua-Guerra LM, Solano C, Rodriguez-Henríquez 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 Res Ther.* 2011;13(1):R4.
20. 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. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):908-11.
21. Miguel ED, Puig JG, Castillo C, Peiteado D, Torres RJ, Martín-Mola E. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):157-8.
22. Andrés M, Quintanilla MA, Sivera F, Sánchez-Payá J, Pascual E, Vela P, et al. Silent Monosodium Urate Crystal Deposits Are Associated With Severe Coronary Calcification in Asymptomatic Hyperuricemia: An Exploratory Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(6):1531-9.
23. Kawamura Y, Nakaoka H, Nakayama A, Okada Y, Yamamoto K, Higashino T, et al. Genome-wide association study revealed novel loci which aggravate asymptomatic hyperuricaemia into gout. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1430-7.
24. Neogi T, Jansen TLTA, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(10):2557-68.
25. Peiteado D, Villalba A, Martín-Mola E, Balsa A, De Miguel E. Ultrasound sensitivity to changes in gout: a longitudinal study after two years of treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(5):746-51.
26. Hammer HB, Karoliussen L, Terslev L, Haavardsholm EA, Kvien TK, Uhlig T. Ultrasound shows rapid reduction of crystal depositions during a treat-to-target approach in gout patients: 12-month results from the NOR-Gout study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(11):1500-5.
27. Christiansen SN, Østergaard M, Slot O, Keen H, Bruyn GAW, D'Agostino MA, et al. Assessing the sensitivity to change of the OMERACT ultrasound structural gout lesions during urate-lowering therapy. *RMD Open.* 2020;6(1).

28. Terslev L, Gutierrez M, Schmidt WA, Keen HI, Filippucci E, Kane D, et al. Ultrasound as an Outcome Measure in Gout. A Validation Process by the OMERACT Ultrasound Working Group. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2177-81.
29. Christiansen SN, Filippou G, Scirè CA, Balint PV, Bruyn GA, Dalbeth N, et al. Consensus-based semi-quantitative ultrasound scoring system for gout lesions: Results of an OMERACT Delphi process and web-reliability exercise. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;S0049017221000056.
30. Dougados M, Jousse-Joulin S, Mistretta F, d'Agostino MA, Backhaus M, Bentin J, et al. Evaluation of several ultrasonography scoring systems for synovitis and comparison to clinical examination: results from a prospective multicentre study of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):828-33.
31. Calabuig I, Martínez-Sanchis A, Andrés M. Sonographic Tophi and Inflammation Are Associated With Carotid Atheroma Plaques in Gout. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:795984.
32. Pascual E. Persistence of monosodium urate crystals and low-grade inflammation in the synovial fluid of patients with untreated gout. *Arthritis Rheum*. 1991;34(2):141-5.
33. Dalbeth N, Pool B, Gamble GD, Smith T, Callon KE, McQueen FM, et al. Cellular characterization of the gouty tophus: A quantitative analysis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1549-56.
34. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42.
35. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744-60.
36. Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, Horne A, Frampton C, Tan P, et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1522-8.
37. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, Schumacher HR, Bloch M, Gimona A, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1839-48.
38. Terkeltaub R. What makes gouty inflammation so variable? *BMC Med*. 2017;15(1):158.
39. Sivera F, Andrés M, Carmona L, Kydd ASR, Moi J, Seth R, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):328-35.
40. Fisher MC, Rai SK, Lu N, Zhang Y, Choi HK. The unclosing premature mortality gap in gout: a general population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1289-94.

41. Perez Ruiz F, Sanchez-Piedra CA, Sanchez-Costa JT, Andrés M, Diaz-Torne C, Jimenez-Palop M, et al. Improvement in Diagnosis and Treat-to-Target Management of Hyperuricemia in Gout: Results from the GEMA-2 Transversal Study on Practice. *Rheumatol Ther*. 2018;5(1):243-53.
42. Roddy E, Packham J, Obrenovic K, Rivett A, Ledingham JM. Management of gout by UK rheumatologists: a British Society for Rheumatology national audit. *Rheumatology*. 2018;57(5):826-30.
43. Cottrell E, Crabtree V, Edwards JJ, Roddy E. Improvement in the management of gout is vital and overdue: an audit from a UK primary care medical practice. *BMC Fam Pract*. 2013;14:170.
44. Meier R, di Gangi S, Valeri F, Rosemann T, Zechmann S. Gout management in Swiss primary care - a retrospective observational study. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20209.
45. Doghramji PP, Fermer S, Wood R, Morlock R, Baumgartner S. Management of gout in the real world: current practice versus guideline recommendations. *Postgrad Med*. 2016;128(1):106-14.
46. Khanna P, Khanna D, Storgard C, Baumgartner S, Morlock R. A world of hurt: failure to achieve treatment goals in patients with gout requires a paradigm shift. *Postgrad Med*. 2016;128(1):34-40.
47. Corbett EJM, Pentony P, McGill NW. Achieving serum urate targets in gout: an audit in a gout-oriented rheumatology practice. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(7):894-7.
48. Hmar RC, Kannagara DRW, Ramasamy SN, Baysari MT, Williams KM, Day RO. Understanding and improving the use of allopurinol in a teaching hospital. *Intern Med J*. 2015;45(4):383-90.
49. Reaves E, Arroll B. Management of gout in a South Auckland general practice. *J Prim Health Care*. 2014;6(1):73-8.
50. Stamp LK, Chapman P, Hudson B, Frampton C, Hamilton G, Judd A. The challenges of managing gout in primary care: Results of a best-practice audit. *Aust J Gen Pract*. 2019;48(9):631-7.
51. Teh CL, Cheong YK, Wan SA, Ling GR. Treat-to-target (T2T) of serum urate (SUA) in gout: a clinical audit in real-world gout patients. *Reumatismo*. 2019;71(3):154-9.
52. Lahoz C, Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(2):184-95.
53. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Cell*. 2011;145(3):341-55.
54. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W, Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1992;85(1):391-405.

55. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(5):840-56.
56. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92(5):1355-74.
57. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72.
58. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313-30.
59. Strandberg TE, Kovanen PT. Coronary artery disease: 'gout' in the artery? *Eur Heart J*. 2021;42(28):2761-4.
60. 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 that form early in disease. *Nature*. 2010;464(7293):1357-61.
61. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):56.
62. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337.
63. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ESG, Kastelein JJP, Duriez P. New Risk Factors for Atherosclerosis and Patient Risk Assessment. *Circulation*. 2004;109(23_suppl_1):III-15.
64. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):47-55.
65. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Torp-Pedersen C, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):929-34.
66. Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M, Tausche AK, Gerritsen M, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(1):e58-70.
67. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736-88.

68. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2388-98.
69. Björck L, Rosengren A, Bennett K, Lappas G, Capewell S. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1046-56.
70. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-646.
71. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754-832.
72. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(2):111.
73. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
74. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364-467.
75. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
76. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121(4):586-613.
77. Conroy RM, Pyörälä 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. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.
78. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439-54.
79. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.

80. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(3):253-61.
81. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2455-67.
82. Peters SAE, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KGM. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart.* 2012;98(3):177-84.
83. 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. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-6.
84. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of Coronary Heart Disease Incidence with Carotid Arterial Wall Thickness and Major Risk Factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol.* 1997;146(6):483-94.
85. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999;340(1):14-22.
86. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997;96(5):1432-7.
87. Brook RD, Bard RL, Patel S, Rubenfire M, Clarke NS, Kazerooni EA, et al. A negative carotid plaque area test is superior to other noninvasive atherosclerosis studies for reducing the likelihood of having underlying significant coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(3):656-62.
88. Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, Stensland E, Wilsgaard T, Løchen ML, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study. *Stroke.* 2007;38(11):2873-80.
89. Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T, Børnaa KH, Løchen ML, Njølstad I. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: a 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromsø Study. *Stroke.* 2011;42(4):972-8.
90. Meek IL, Picavet HSJ, Vonkeman HE, Verschuren WMM, van de Laar MAFJ. Increased cardiovascular risk factors in different rheumatic diseases compared with the general population. *Rheumatology.* 2013;52(1):210-6.
91. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):210-7.

92. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med.* 2012;125(7):679-687.e1.
93. Richette P, Clerson P, Périssin L, Flipo RM, Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):142-7.
94. Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämie-Syndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin.* 1923;44:105-27.
95. Vague J. La differenciation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obesite. *Presse Med.* 1947;55(30):339.
96. Haller H. [Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia]. *Z Gesamte Inn Med.* 1977;32(8):124-8.
97. Singer P. [Diagnosis of primary hyperlipoproteinemias]. *Z Gesamte Inn Med.* 1977;32(9):129-33.
98. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. *Nutrition.* 1997;13(1):65; discussion 64, 66.
99. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA.* 1991;266(21):3008-11.
100. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486-97.
101. Guembe MJ, Fernandez-Lazaro CI, Sayon-Orea C, Toledo E, Moreno-Iribas C, RIVANA Study Investigators. Risk for cardiovascular disease associated with metabolic syndrome and its components: a 13-year prospective study in the RIVANA cohort. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):195.
102. Bevis M, Blagojevic-Bucknall M, Mallen C, Hider S, Roddy E. Comorbidity clusters in people with gout: an observational cohort study with linked medical record review. *Rheumatology.* 2018;57(8):1358-63.
103. Huang HC, Chiang HP, Hsu NW, Huang CF, Chang SH, Lin KC. Differential risk group of developing stroke among older women with gouty arthritis: A latent transition analysis. *Eur J Clin Invest.* 2019;49(5):e13090.
104. Bajpai R, Muller S, Mallen C, Watson L, Richette P, Hider SL, et al. Onset of comorbidities and flare patterns within pre-existing morbidity clusters in people with gout: 5-year primary care cohort study. *Rheumatology.* 2022;61(1):407-12.
105. Krishnan E. Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009-10. *PLoS One.* 2012;7(11):e50046.
106. Jing J, Kielstein JT, Schultheiss UT, Sitter T, Titze SI, Schaeffner ES, et al. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(4):613-21.

107. Mohammed E, Browne LD, Kumar A U A, Adeb F, Fraser AD, Stack AG. Prevalence and treatment of gout among patients with chronic kidney disease in the Irish health system: A national study. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210487.
108. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*. 2007;116(8):894-900.
109. Seminog OO, Goldacre MJ. Gout as a risk factor for myocardial infarction and stroke in England: evidence from record linkage studies. *Rheumatology*. 2013;52(12):2251-9.
110. Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2688-96.
111. 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. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1162-4.
112. Clarson LE, Chandratre P, Hider SL, Belcher J, Heneghan C, Roddy E, et al. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(3):335-43.
113. Disveld IJM, Zoakman S, Jansen TLTA, Rongen GA, Kienhorst LBE, Janssens HJEM, et al. Crystal-proven gout patients have an increased mortality due to cardiovascular diseases, cancer, and infectious diseases especially when having tophi and/or high serum uric acid levels: a prospective cohort study. *Clin Rheumatol*. 2019;38(5):1385-91.
114. Kuo CF, See LC, Luo SF, Ko YS, Lin YS, Hwang JS, et al. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology*. 2010;49(1):141-6.
115. Perez-Ruiz F, Martínez-Indart L, Carmona L, Herrero-Beites AM, Pijoan JJ, Krishnan E. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):177-82.
116. Vargas-Santos AB, Neogi T, da Rocha Castelar-Pinheiro G, Kapetanovic MC, Turkiewicz A. Cause-Specific Mortality in Gout: Novel Findings of Elevated Risk of Non-Cardiovascular-Related Deaths. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1935-42.
117. Kuo CF, Yu KH, See LC, Chou IJ, Tseng WY, Chang HC, et al. Elevated risk of mortality among gout patients: A comparison with the National Population in Taiwan. *Joint Bone Spine*. 2011;78(6):577-80.
118. Dehlin M, Sandström TZ, Jacobsson LT. Incident Gout: Risk of Death and Cause-Specific Mortality in Western Sweden: A Prospective, Controlled Inception Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:802856.
119. Disveld IJM, Fransen J, Rongen GA, Kienhorst LBE, Zoakman S, Janssens HJEM, et al. Crystal-proven Gout and Characteristic Gout Severity Factors Are Associated with Cardiovascular Disease. *J Rheumatol*. 2018;45(6):858-63.
120. Vincent ZL, Gamble G, House M, Knight J, Horne A, Taylor WJ, et al. Predictors of Mortality in People with Recent-onset Gout: A Prospective Observational Study. *J Rheumatol*. 2017;44(3):368-73.

121. Diaz-Torne C, Ortiz MA, Garcia-Guillen A, Jeria-Navarro S, Sainz L, Fernandez-Sanchez S, et al. The inflammatory role of silent urate crystal deposition in intercritical gout. *Rheumatology*. 2021;in press.
122. Nakayama DA, Barthelemy C, Carrera G, Lightfoot RW, Wortmann RL. Tophaceous Gout: A Clinical and Radiographic Assessment. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):468-71.
123. Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ, Bradwin G, Hasan AA, Rifai N. Comparison of interleukin-6, C-reactive protein, and low-density lipoprotein cholesterol as biomarkers of residual risk in contemporary practice: secondary analyses from the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial. *Eur Heart J*. 2020;41(31):2952-61.
124. Singh JA. When gout goes to the heart: does gout equal a cardiovascular disease risk factor? *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):631-4.
125. Joosten LAB, Crişan TO, Bjornstad P, Johnson RJ. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(2):75-86.
126. Chowalloor P, Raymond WD, Cheah P, Keen H. The burden of subclinical intra-articular inflammation in gout. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(5):661-8.
127. Carter JD, Kedar RP, Anderson SR, Osorio AH, Albritton NL, Gnanashanmugam S, et al. An analysis of MRI and ultrasound imaging in patients with gout who have normal plain radiographs. *Rheumatology*. 2009;48(11):1442-6.
128. So AK, Martinon F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(11):639-47.
129. Mulay SR, Anders HJ. Crystallopathies. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2465-76.
130. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237-41.
131. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is There a Pathogenetic Role for Uric Acid in Hypertension and Cardiovascular and Renal Disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183-90.
132. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001;38(5):1101-6.
133. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;282(6):F991-997.
134. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2008;26(2):269-75.
135. Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Kelley EE, Nakagawa T, Madero M, Feig DI, et al. Uric Acid and Hypertension: An Update With Recommendations. *Am J Hypertens*. 2020;33(7):583-94.

136. Patetsios P, Song M, Shutze WP, Pappas C, Rodino W, Ramirez JA, et al. Identification of uric acid and xanthine oxidase in atherosclerotic plaque. *Am J Cardiol.* 2001;88(2):188-91.
137. 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.
138. Klauser AS, Halpern EJ, Strobl S, Gruber J, Feuchtner G, Bellmann-Weiler R, et al. Dual-Energy Computed Tomography Detection of Cardiovascular Monosodium Urate Deposits in Patients With Gout. *JAMA Cardiol.* 2019;4(10):1019-28.
139. Becce F, Ghoshhajra B, Choi HK. Identification of Cardiovascular Monosodium Urate Crystal Deposition in Patients With Gout Using Dual-Energy Computed Tomography. *JAMA Cardiol.* 2020;5(4):486.
140. Barazani SH, Chi WW, Pyzik R, Chang H, Jacobi A, O'Donnell T, et al. Quantification of uric acid in vasculature of patients with gout using dual-energy computed tomography. *World J Radiol.* 2020;12(8):184-94.
141. Pascart T, Carpentier P, Choi HK, Norberciak L, Ducoulombier V, Luraschi H, et al. Identification and characterization of peripheral vascular color-coded DECT lesions in gout and non-gout patients: The VASCURATE study. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(4):895-902.
142. Dalbeth N, Alhilali M, Riordan P, Narang R, Chhana A, McGlashan S, et al. Vascular monosodium urate crystal deposition in gout: a dual-energy CT and microscopy study of cadaveric donors. *Arthritis Rheumatol.* 2022;
143. Reiner Ž, 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). *Eur Heart J.* 2011;32(14):1769-818.
144. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81.
145. Çukurova S, Pamuk ÖN, Ünlü E, Pamuk GE, Çakir N. Subclinical atherosclerosis in gouty arthritis patients: a comparative study. *Rheumatol Int.* 2012;32(6):1769-73.
146. Friedlander AH, Graves LL, Grabich SG, Aghazadehsanai N, Chang TI. Prevalence of calcified carotid artery atheromas on panoramic images of older men with gout: a descriptive retrospective study. *Dentomaxillofac Radiol.* 2017;46(5):20160406.
147. Gancheva R, Kundurdjiev A, Ivanova M, Kundurzhiev T, Kolarov Z. Evaluation of cardiovascular risk in stages of gout by a complex multimodal ultrasonography. *Rheumatol Int.* 2017;37(1):121-30.

148. Andrés M, Bernal JA, Sivera F, Quilis N, Carmona L, Vela P, et al. Cardiovascular risk of patients with gout seen at rheumatology clinics following a structured assessment. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1263-8.
149. Gamala M, Jacobs JWG, Linn-Rasker SP, Nix M, Heggelman BGF, Pasker-de Jong PCM, et al. Cardiovascular risk in patients with new gout: should we reclassify the risk? *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(3):533-5.
150. Lee KA, Ryu SR, Park SJ, Kim HR, Lee SH. Assessment of cardiovascular risk profile based on measurement of tophus volume in patients with gout. *Clin Rheumatol*. 2018;37(5):1351-8.
151. Marty-Ané A, Norberciak L, Andrès M, Houvenagel E, Ducoulombier V, Legrand J, et al. Crystal deposition measured with dual-energy computed tomography: association with mortality and cardiovascular risks in gout. *Rheumatology*. 2021;60(10):4855-60.
152. Nurmohamed M, Choy E, Lula S, Kola B, DeMasi R, Accossato P. The Impact of Biologics and Tofacitinib on Cardiovascular Risk Factors and Outcomes in Patients with Rheumatic Disease: A Systematic Literature Review. *Drug Saf*. 2018;41(5):473-88.
153. Pascual E, Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(8):1056-8.
154. 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.
155. 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. *Am J Med*. 2015;128(6):653.e7-653.e16.
156. 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. *J Rheumatol*. 2015;42(9):1694-701.
157. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, Pilote L. Gout, Allopurinol Use, and Heart Failure Outcomes. *Arch Intern Med*. 2010;170(15):1358-64.
158. Pérez Ruiz F, Richette P, Stack AG, Karra Gurunath R, García de Yébenes MJ, Carmona L. Failure to reach uric acid target of <0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. *RMD Open*. 2019;5(2):e001015.
159. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200-10.
160. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;396(10264):1745-57.

161. O'Dell JR, Brophy MT, Pillinger MH, Neogi T, Palevsky PM, Wu H, et al. Comparative Effectiveness of Allopurinol and Febuxostat in Gout Management. *NEJM Evid.* 2022;1(3):EVIDoA2100028.
162. Gao L, Wang B, Pan Y, Lu Y, Cheng R. Cardiovascular safety of febuxostat compared to allopurinol for the treatment of gout: A systematic and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2021;44(7):907-16.
163. Wei L, Mackenzie IS, Chen Y, Struthers AD, MacDonald TM. Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(4):600-7.
164. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(8):1388-93.
165. van der Pol KH, Wever KE, Verbakel M, Visseren FLJ, Cornel JH, Rongen GA. Allopurinol to reduce cardiovascular morbidity and mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(12):e0260844.
166. Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, Hisatome I, Waki M, Uchiyama K, et al. Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion StuDy. *Eur Heart J.* 2019;40(22):1778-86.
167. Tanaka A, Taguchi I, Teragawa H, Ishizaka N, Kanzaki Y, Tomiyama H, et al. Febuxostat does not delay progression of carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hyperuricemia: A randomized, controlled trial. *PLoS Med.* 2020;17(4):e1003095.
168. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA.* 2008;300(8):924-32.
169. Gaffo AL, Calhoun DA, Rahn EJ, Oparil S, Li P, Dudenbostel T, et al. Effect of Serum Urate Lowering With Allopurinol on Blood Pressure in Young Adults: A Randomized, Controlled, Crossover Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1514-22.
170. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, Keenan RT, Shah B, Greenberg JD, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol.* 2012;39(7):1458-64.
171. Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, Zak A, Kim SC. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1674-9.
172. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):404-10.
173. Hemkens LG, Ewald H, Gloy VL, Arpagaus A, Olu KK, Nidorf M, et al. Colchicine for prevention of cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(1):CD011047.

174. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-505.
175. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838-47.
176. Tong DC, Quinn S, Nasis A, Hiew C, Roberts-Thomson P, Adams H, et al. Colchicine in Patients With Acute Coronary Syndrome: The Australian COPS Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2020;142(20):1890-900.
177. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31.
178. Ministerio de Sanidad - Portal Estadístico del SNS - Encuesta Nacional de Salud de España 2017 [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>
179. Ministerio de Sanidad - Portal Estadístico del SNS - Encuesta Europea de Salud en España 2020 [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Enc_Eur_Salud_en_Esp_2020.htm
180. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(12):1167.
181. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Ibáñez-Nolla J. Resource use and economic impact of patients with gout: a multicenter, population-wide study. *Reumatol Clin*. 2013;9(2):94-100.
182. Dalbeth N, Schumacher HR, Fransen J, Neogi T, Jansen TL, Brown M, et al. Survey Definitions of Gout for Epidemiologic Studies: Comparison With Crystal Identification as the Gold Standard. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(12):1894-8.
183. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
184. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25(6):1105-87.
185. Naredo E, Uson J, Jiménez-Palop M, Martínez A, Vicente E, Brito E, et al. Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition: which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout? *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1522-8.
186. Padovano I, Costantino F, Breban M, D'Agostino MA. Prevalence of ultrasound synovial inflammatory findings in healthy subjects. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1819-23.

187. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649-62.
188. Ergatoudes C, Schaufelberger M, Andersson B, Pivodic A, Dahlström U, Fu M. Non-cardiac comorbidities and mortality in patients with heart failure with reduced vs. preserved ejection fraction: a study using the Swedish Heart Failure Registry. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(9):1025-33.
189. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998;98(8):731-3.
190. Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J*. 2016;37(22):1720-2.
191. Pagidipati NJ, Clare RM, Keenan RT, Chiswell K, Roe MT, Hess CN. Association of Gout With Long-Term Cardiovascular Outcomes Among Patients With Obstructive Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(16):e009328.
192. Stamp LK, Frampton C, Drake J, Doughty RN, Troughton RW, Richards AM. Associations of Gout and Baseline Serum Urate Level With Cardiovascular Outcomes: Analysis of the Coronary Disease Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10):1733-8.
193. Calabuig I, Gómez-Garberí M, Andrés M. Gout Is Prevalent but Under-Registered Among Patients With Cardiovascular Events: A Field Study. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2020 [citado 14 de febrero de 2021];7. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00560/full>
194. Schumacher HR, Becker MA, Palo WA, Streit J, MacDonald PA, Joseph-Ridge N. Tophaceous gout: quantitative evaluation by direct physical measurement. *J Rheumatol*. 2005;32(12):2368-72.
195. Ogdie A, Taylor WJ, Neogi T, Fransen J, Jansen TL, Schumacher HR, et al. Performance of Ultrasound in the Diagnosis of Gout in a Multicenter Study: Comparison With Monosodium Urate Monohydrate Crystal Analysis as the Gold Standard. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(2):429-38.
196. Dalbeth N, Saag KG, Palmer WE, Choi HK, Hunt B, MacDonald PA, et al. Effects of Febuxostat in Early Gout: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(12):2386-95.
197. do Prado AD, Bisi MC, Piovesan DM, Bredemeier M, Batista TS, Petersen L, et al. Ultrasound power Doppler synovitis is associated with plasma IL-6 in established rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2016;83:27-32.
198. Andersen M, Ellegaard K, Hebsgaard JB, Christensen R, Torp-Pedersen S, Kvist PH, et al. Ultrasound colour Doppler is associated with synovial pathology in biopsies from hand joints in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):678-83.
199. Thiele RG. Role of ultrasound and other advanced imaging in the diagnosis and management of gout. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(2):146-53.

200. Peiteado D, Villalba A, Martín-Mola E, de Miguel E. Reduction but not disappearance of Doppler signal after two years of treatment for gout. Do we need a more intensive treatment? *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(3):385-90.
201. Pascual E, Castellano JA. Treatment with colchicine decreases white cell counts in synovial fluid of asymptomatic knees that contain monosodium urate crystals. *J Rheumatol*. 1992;19(4):600-3.
202. Ebstein E, Forien M, Norkuviene E, Richette P, Mouterde G, Daien C, et al. UltraSound evaluation in follow-up of urate-lowering therapy in gout phase 2 (USEFUL-2): Duration of flare prophylaxis. *Joint Bone Spine*. 2020;87(6):647-51.
203. Cipolletta E, Di Battista J, Di Carlo M, Di Matteo A, Salaffi F, Grassi W, et al. Sonographic estimation of monosodium urate burden predicts the fulfillment of the 2016 remission criteria for gout: a 12-month study. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):185.
204. Oliviero F, Scanu A, Galozzi P, Gava A, Frallonardo P, Ramonda R, et al. Prevalence of calcium pyrophosphate and monosodium urate crystals in synovial fluid of patients with previously diagnosed joint diseases. *Joint Bone Spine*. 2013;80(3):287-90.
205. Pascual E, Sivera F, Andres M. Mixed Crystal Disease: A Tale of 2 Crystals. *J Rheumatol*. 2020;47(8):1158-9.
206. Urano W, Yamanaka H, Tsutani H, Nakajima H, Matsuda Y, Taniguchi A, et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29(9):1950-3.

10. ANEXOS

10.1. Anexo I: V Convocatoria de Ayudas para el Apoyo y Fomento de la Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL)-Fundación FISABIO

Primer artículo



D. José Sánchez Payá, como Director Científico del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) – Fundación FISABIO,

CERTIFICA que

El expediente 180179, titulado **“Estimación y caracterización de la gota en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida”** compuesto por el siguiente equipo investigador:

- **Irene Calabuig Sais como Investigador/a Principal**
- Fernando José Torres Mezcuca como Investigador/a Colaborador/a
- Adolfo Heras Pérez como Investigador/a Colaborador/a

presentado a la **V Convocatoria de Ayudas para el Apoyo y Fomento de la Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria de Alicante (ISABIAL) – Fundación FISABIO**, se ha resuelto **FAVORABLEMENTE** tras su aprobación definitiva en la reunión del **Consejo de Gobierno de ISABIAL** celebrado el 26 de junio de 2018. La duración del proyecto es de **12 meses** y el importe concedido es de **1000 €**.

Adicionalmente, se recuerda que en todas las publicaciones de trabajos científicos, presentaciones de comunicaciones a congresos, reuniones científicas, etc. que tengan lugar como resultado de una ayuda subvencionada por el Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) – Fundación FISABIO se deberá publicar el origen de su financiación.

Y para que conste, se firma el presente documento en Alicante con fecha 03 de julio de 2018.

10.2. Anexo II: Becas de Ayuda a la Investigación en Reumatología 2018 convocadas por la Fundación Valenciana de Reumatología

Primer artículo



FUNDACIÓN VALENCIANA DE REUMATOLOGÍA

AVDA. DE LA PLATA, 34. 46013 VALENCIA
CIF: G-53286977

BECA INVESTIGACIÓN FVR

Valencia, 14 de diciembre de 2018

Dña. Irene Calabuig Sais (En adelante el BENEFICIARIO), con domicilio social. de Valencia, y provisto de NIF: 21007346C, mayor de edad, en calidad de **Beneficiario de una de Beca de Investigación concedida por la Fundación Valenciana de Reumatología.**

EXPONEN

- I. Que tiene interés en realizar un proyecto de investigación sobre “Estimación y caracterización de la gota en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida”.
- II. Que la FVR es una entidad sin ánimo de lucro, que incluye en sus fines fundacionales la colaboración en el desarrollo de la investigación, estudio y difusión de la reumatología, así como de sus disciplinas auxiliares, la divulgación de los fines de la fundación y de la actividad en beneficio de los enfermos reumáticos, información y prevención de las enfermedades reumáticas.
- III. Que ha cumplimentado el formulario para la tramitación del pago.
- IV. Que la cuantía de la beca es de **1.500 € brutos.**

COMPROMISO POR PARTE DEL BENEFICIARIO

- 1.- Que el Beneficiario se compromete a realizar el citado estudio.
- 2.- El Beneficiario se compromete a realizará un informe a la FVR, en los tres meses posteriores a la finalización del proyecto. En caso de no presentar informe o incumplir los puntos del acuerdo presente, el beneficiario acepta que deberá devolver el importe de la beca concedida en el plazo de 1 mes después de la notificación de incumplimiento correspondiente.
- 3.- El Beneficiario se compromete, en el caso que se realicen publicaciones, posters, etc, como consecuencia del rotatorio, a que dichos trabajos deberán reflejar el patrocinio de la FVR.

El ingreso de la cuantía de la beca que se realizará en la cuenta bancaria:

De conformidad con todo lo expuesto:

Fdo.: Dña . Irene Calabuig Sais

10.3. Anexo III: Plan de Fomento de la Investigación. Becas Fundación Española de Reumatología 2017 (1/2)

Segundo artículo



PLAN DE FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN. BECAS FER 2017 Becas FER – Proyectos de investigación sin financiación pública

Dr. Mariano Andrés Collado
Hospital General Universitario de Alicante

Madrid, 13 de diciembre de 2017

Estimado compañero,

Desde la Fundación Española de Reumatología nos complace comunicarle que se le ha concedido una beca para su proyecto "*Evolución ecográfica cardiovascular y de extensión en nuevos pacientes con gota*" por un **importe global bruto de veintidós mil (22.000) euros**, como ayuda para el desarrollo del mismo. Esta suma procede de las **Becas FER 2017** en su modalidad '**Proyectos de investigación sin financiación pública**', que la Fundación Española de Reumatología otorga anualmente a trabajos estratégicos y de interés, como el suyo, con la finalidad de potenciar la investigación en nuestra especialidad.

En este sentido, le damos la enhorabuena por haber sido uno de los galardonados con esta beca y por contribuir a la mejora del conocimiento en el campo de la Reumatología, que es uno de los objetivos principales de esta Sociedad.

La cuantía y periodicidad de los pagos de la beca se determinarán de la siguiente forma:

- En el primer año, en función del planteamiento y necesidad del proyecto.
- En el segundo, tras la aprobación por el Comité de Adjudicación de Becas, del informe anual preceptivo.
- El 10% restante se abonará tras la recepción del informe final. Éste será redactado en formato similar al de presentación de trabajos en una revista biomédica y deberá ser remitido en un plazo máximo de 3 meses desde la finalización del proyecto.

Asimismo, le recordamos que la presentación de una solicitud supone la aceptación de las bases establecidas en la presente convocatoria, recogidas tanto en las disposiciones comunes como en las específicas, y que todas las publicaciones y comunicaciones realizadas por el beneficiario de la ayuda y relacionadas con el proyecto deberán incluir una nota especificando la ayuda de la FER.

Además, el beneficiario de la ayuda está obligado a:

- Difundir los resultados de su investigación mediante publicación de un original en una revista biomédica y enviar al Comité de Adjudicación de Becas, al menos, un acuse de recibo del Comité Editorial correspondiente de haber enviado la publicación. El plazo para esta presentación no será superior a un año desde la finalización de su trabajo.

10.3. Anexo III: Plan de Fomento de la Investigación. Becas Fundación Española de Reumatología 2017 (2/2)

Segundo artículo



- En el caso de que la publicación no sea aceptada en una revista indexada, el investigador principal deberá remitir **un original de su trabajo para su publicación en Reumatología Clínica**.
- La no remisión de este original en el plazo indicado supondrá la inhabilitación del becario para solicitar futuras becas, premios y ayudas de la FER en un plazo de 3 años.

El investigador principal, en el caso de concederse una ayuda para personal, se compromete a exigir al becario el cumplimiento de lo establecido:

- En los apartados anteriormente citados y en las disposiciones comunes de la convocatoria de Becas FER 2017.

Reciba nuestra más sincera enhorabuena desde la Fundación Española de Reumatología.

Un afectuoso saludo.



COMISIÓN DE BECAS Y PREMIOS FER 2017

10.4. Anexo IV: Dictamen favorable del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Departamento de Salud de Alicante-Hospital General (1/3)

Primer artículo



C COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE – HOSPITAL GENERAL

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono: 965-913-952
Correo electrónico: isabial@gva.es

Ref: CEIm:2018-004 (PI2018/071)

DICTAMEN DE ESTUDIO OBSERVACIONAL

D. Luis Manuel Hernández Blasco, titular de la Secretaría Técnica del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Departamento de Salud de Alicante - Hospital General.

CERTIFICA

Que este Comité en su reunión del día 28/09/18 (acta 2018/07) ha evaluado la propuesta del promotor e investigador principal **Dña. Irene Calabuig Sais** (Servicio de Reumatología), para que se realice el Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo (EPA-OD)

TÍTULO	Estimación y caracterización de la gota en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida
PROMOTOR	Dña. Irene Calabuig Sais
CÓDIGO DEL PROTOCOLO	ICS-COL-2018-01
VERSION DEL PROTOCOLO	1.0
FECHA DEL PROTOCOLO	26 de mayo 2018
VERSION HIP Y CI	2.0, 5 de septiembre de 2018

Y tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los preceptos éticos formulados en la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

- El plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.



10.4. Anexo IV: Dictamen favorable del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Departamento de Salud de Alicante-Hospital General (2/3)

Primer artículo



- La capacidad del investigador y sus colaboradores son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto, este Comité emite un DICTAMEN FAVORABLE para la realización de dicho estudio en el Hospital General Universitario de Alicante.

Que el Comité tanto en su composición con en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015, y que en el supuesto que algún miembro de CEIm sea investigador principal o colaborador del estudio evaluado, éste se ausentará de la reunión durante la deliberación y toma de decisión y su composición actual es la siguiente:

Presidente:

Dra. Caridad Tapia Collados, Jefe de Sección de Pediatría en el Hospital General Universitario de Alicante

Vicepresidente:

Dra. Sofía Lorenzo García, Facultativo Especialista en Análisis Clínicos en el Hospital General Universitario de Alicante

Secretario Técnico:

Dr. Luis Manuel Hernández Blasco, Facultativo Especialista en Neumología en el Hospital General Universitario de Alicante

Vocales:

- Dra. Cristina Alenda González, Jefe de Sección de Anatomía Patológica y Directora Científica de Biobanco en el Hospital General Universitario de Alicante y miembro de la Comisión de Investigación.
- Dra. Amparo Burgos San José, Facultativo Especialista en Farmacia en el Hospital General Universitario de Alicante
- Dr. Vicente Climent Payá, Facultativo Especialista en Cardiología en el Hospital General Universitario de Alicante
- Dr. Mariano Esteban Fontecha, Facultativo Especialista y Jefe de Sección de UCI en el Hospital General Universitario de Alicante
- D. Óscar Fuentes Coso, Licenciado en Derecho y Técnico de la Función Administrativa en el Hospital General Universitario de Alicante
- Dra. Patricia García Shimizu, Facultativo Especialista en Medicina Preventiva en el Hospital General Universitario de Alicante
- Dña. María Vanesa Gas Barcelona, Enfermera en el Servicio Cirugía General y Urología en el Hospital General Universitario de Alicante
- Dña. María Gazapo Martínez, Licenciada en Psicología y trabajadora autónoma.
- Dr. Juan Carlos Martínez Escoriza, Facultativo Especialista y Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología en el Hospital General Universitario de Alicante
- Dr. José Antonio Monge Argiles, Facultativo Especialista en Neurología en el Hospital General Universitario de Alicante
- Dra. Inés Montiel Higuero, Médico de Equipo de Atención Primaria en el Centro de Salud de San Blas y miembro del Comité de Ética Asistencial
- D. Alberto Pastor Campos, Licenciado en Veterinaria y Responsable de la Oficina Evaluadora de Proyectos UMH



10.4. Anexo IV: Dictamen favorable del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Departamento de Salud de Alicante-Hospital General (3/3)

Primer artículo



- Dr. M^a Ángeles Pena Pardo, Facultativo Especialista en Farmacología Clínica en el Hospital General Universitario de Alicante
- D. José Miguel Sempere Ortells, Catedrático y Director del Departamento de Biotecnología de la Universidad de Alicante.

Lo que firmo en Alicante, a 26 de septiembre de 2018

LA SECRETARIA TÉCNICA DEL CEIm,





Fdo.: D. Luis Manuel Hernández Blasco

10.5. Anexo V: Dictamen favorable del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Departamento de Salud de Alicante-Hospital General

Segundo artículo



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

C/. Pintor Baeza, 12 - 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono: 965-913-952
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

Ref: CEIm: PI2018/027

INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Reunidos los miembros del Comité Ético de Investigación con medicamentos del Hospital General Universitario de Alicante, en su sesión del día 30 de mayo de 2018 y una vez estudiada la documentación presentada por el **Dr. Mariano Andrés** del Servicio de Reumatología del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado "**Evolución ecográfica cardiovascular y de extensión en nuevos pacientes con gota.**", se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante con fecha 13 de junio de 2018

Fdo. D. Luis Manuel Hernández Blasco
Titular Secretaría Técnica del CEIm

10.6. Anexo VI: Material suplementario del segundo artículo

Tabla Suplementaria S1. Correlación entre los hallazgos de la ecografía musculoesquelética y las variables secundarias cuantitativas

	Suma de localizaciones con:											
	Depósitos		Signo de DC		Agregados		Tofos		Señal PD positiva (≥1)		Señal PD grado 2-3	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS												
Edad (años)	0,008	0,937	0,002	0,986	-0,133	0,181	0,176	0,076	0,222	0,024	0,040	0,688
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS												
Uricemia (mg/dl)	-0,051	0,616	0,122	0,225	-0,120	0,230	0,004	0,965	0,168	0,093	0,097	0,334
TFG (fórmula CKD-EPI, ml/min/1.73m ²)	0,070	0,483	0,069	0,489	0,142	0,152	-0,076	0,448	-0,116	0,244	0,064	0,521
Colesterol LDL (mg/dl)	0,059	0,551	0,089	0,372	0,081	0,419	-0,028	0,778	-0,320	0,001	-0,096	0,337
IMC (kg/m ²)	0,154	0,129	-0,151	0,139	-0,031	0,760	0,379	<0,001	0,116	0,253	0,209	0,039
SCORE	0,090	0,376	0,040	0,694	-0,010	0,920	0,161	0,110	-0,008	0,937	0,006	0,950
FHS	0,226	0,025	-0,013	0,898	0,176	0,082	0,206	0,041	-0,009	0,933	0,069	0,946
CARACTERÍSTICAS DE LA GOTA												
Años desde el primer ataque	0,199	0,047	0,060	0,555	0,132	0,189	0,178	0,076	0,135	0,181	0,155	0,124
Número de ataques	0,060	0,553	0,140	0,165	-0,016	0,872	0,071	0,481	0,092	0,364	0,266	0,007
Número de articulaciones afectadas	0,189	0,056	0,310	0,001	-0,011	0,912	0,225	0,022	0,253	0,010	0,226	0,022

El valor p se considera significativo por debajo de 0,050 (negrita).

DC: doble contorno; **PD:** *power Doppler*; **r:** coeficiente de correlación de Pearson; **TFG:** tasa de filtrado glomerular; **CKD-EPI:** *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; **LDL:** lipoproteínas de baja densidad; **IMC:** índice de masa corporal; **SCORE:** *Systematic Coronary Risk Evaluation*; **FHS:** *Framingham Heart Study*.

Tabla Suplementaria S2. Distribución de los hallazgos de la ecografía musculoesquelética entre las variables secundarias cualitativas

	Depósitos	Signo de DC	Agregados	Tofos	Señal PD positiva (≥1)	Señal PD grado 2-3
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS						
Sexo						
Mujer	6,0 (5,0-9,0)	0,0 (0,0-1,0)	2,0 (1,0-3,0)	4,0 (4,0-5,0)	1,0 (1,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)
Hombre	10,0 (7,0-13,0)	1,0 (0,0-2,0)	4,0 (2,0-7,0)	5,0 (3,0-6,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)
Valor p	0,023	0,096	0,038	0,475	0,715	0,043
Caucásico						
No	9,0 (7,0-13,0)	1,0 (1,0-2,0)	4,0 (2,0-6,0)	4,0 (4,0-6,0)	1,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)
Sí	10,0 (6,5-12,0)	1,0 (0,0-1,0)	3,5 (2,0-6,5)	5,0 (3,0-6,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)
Valor p	0,953	0,216	0,901	0,538	0,688	0,104
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS						
ERC (TFG <60)						
No	10,0 (7,0-13,0)	1,0 (0,0-2,0)	4,0 (2,0-7,0)	5,0 (3,0-6,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)
Sí	9,0 (7,0-12,0)	1,0 (0,0-1,0)	3,0 (2,0-5,0)	5,5 (4,0-6,0)	1,0 (1,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)
Valor p	0,449	0,383	0,260	0,631	0,465	0,342
ERC estadio 4-5 (TFG <30)						
No	9,5 (7,0-12,0)	1,0 (0,0-1,5)	4,0 (2,0-6,0)	5,0 (3,0-6,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)
Sí	9,0 (6,0-16,0)	0,0 (0,0-1,0)	5,0 (2,0-8,0)	4,0 (3,0-8,0)	1,0 (1,0-3,0)	0,0 (0,0-0,0)
Valor p	0,949	0,309	0,556	1,000	0,338	0,379
Obesidad (IMC ≥30)						
No	9,0 (6,0-12,0)	1,0 (0,0-2,0)	4,0 (2,0-7,0)	4,0 (3,0-6,0)	1,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)
Sí	9,0 (8,0-12,0)	1,0 (0,0-1,0)	3,0 (2,0-6,0)	6,0 (4,0-7,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)
Valor p	0,369	0,439	0,300	0,002	0,385	0,418
Consumo de tabaco						
No	10,0 (7,0-13,0)	1,0 (0,0-1,0)	4,0 (2,0-7,0)	5,0 (3,0-7,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)
Sí	8,5 (6,0-11,0)	1,0 (0,0-2,0)	2,5 (1,0-5,0)	5,0 (3,0-6,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)
Valor p	0,126	0,707	0,095	0,454	0,955	0,861

Hipertensión						
No	9,0 (8,0-12,0)	1,0 (0,0-2,0)	4,0 (2,0-7,0)	4,0 (3,0-6,0)	1,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)
Sí	9,5 (6,0-12,0)	1,0 (0,0-1,0)	3,0 (2,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)
Valor p	0,600	0,352	0,203	0,511	0,315	0,411
Diabetes						
No	9,0 (6,5-12,0)	1,0 (0,0-2,0)	4,0 (2,0-6,0)	5,0 (3,0-6,0)	1,0 (0,0-1,5)	0,0 (0,0-1,0)
Sí	10,0 (7,0-14,0)	1,0 (0,0-1,0)	3,0 (2,0-8,0)	6,0 (4,0-7,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)
Valor p	0,384	0,175	0,716	0,115	0,737	0,749
Dislipemia						
No	9,0 (7,0-12,0)	1,0 (0,0-1,0)	3,0 (2,0-6,0)	5,0 (3,0-6,0)	1,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)
Sí	10,0 (7,0-13,0)	1,0 (0,0-1,0)	4,0 (2,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	1,0 (1,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)
Valor p	0,405	0,521	0,372	0,479	0,024	0,159
Uso de diuréticos						
No	10,0 (7,0-12,0)	1,0 (0,0-1,0)	4,0 (2,0-7,0)	5,0 (3,0-6,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)
Sí	9,0 (6,5-12,0)	1,0 (0,0-1,5)	3,0 (2,0-5,0)	5,5 (3,5-6,0)	1,0 (0,5-1,0)	0,0 (0,0-0,5)
Valor p	0,644	0,310	0,299	0,314	0,576	0,434
Uso de hipolipemiantes						
No	9,0 (7,0-12,0)	1,0 (0,0-2,0)	3,0 (2,0-6,0)	5,0 (3,0-6,0)	1,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)
Sí	11,0 (6,0-13,0)	1,0 (0,0-1,0)	4,0 (2,0-6,0)	5,0 (4,0-7,0)	1,0 (1,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)
Valor p	0,396	0,619	0,339	0,483	0,021	0,162
Historia de enfermedad cardiovascular						
No	9,0 (6,0-12,0)	1,0 (0,0-1,0)	3,5 (2,0-6,0)	5,0 (3,0-6,0)	1,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)
Sí	11,0 (8,0-13,0)	1,0 (0,0-2,0)	4,0 (2,0-6,0)	6,0 (4,0-7,0)	1,0 (1,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)
Valor p	0,217	0,827	0,520	0,075	0,081	0,906
CARACTERÍSTICAS DE LA GOTA						
Presencia de tofos subcutáneos						
No	9,0 (7,0-12,0)	1,0 (0,0-1,0)	4,0 (2,0-6,0)	5,0 (3,0-6,0)	1,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)
Sí	10,0 (6,0-13,0)	1,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-5,0)	6,0 (4,0-7,0)	2,0 (1,0-3,0)	1,0 (0,0-1,0)
Valor p	0,614	0,019	0,100	0,090	0,009	0,008

Patrón del último ataque						
Monoarticular	8,0 (6,0-11,0)	1,0 (0,0-1,0)	3,0 (2,0-6,0)	4,0 (3,0-6,0)	1,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)
Oligoarticular	11,0 (8,0-15,0)	1,0 (0,0-2,0)	5,0 (2,0-7,0)	6,0 (4,0-7,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)
Poliarticular	12,0 (11,0-12,5)	1,5 (1,0-2,5)	5,0 (2,5-5,0)	6,0 (4,5-7,5)	2,0 (1,0-3,0)	1,0 (0,0-1,0)
<i>Valor p</i>	0,001	0,009	0,165	0,004	0,094	0,122
Profilaxis en el momento de la ecografía						
No	10,0 (8,5-11,5)	0,0 (0,0-1,0)	5,0 (2,0-7,5)	4,5 (3,0-6,0)	1,0 (0,5-2,0)	0,0 (0,0-0,5)
Sí	9,0 (6,0-12,0)	1,0 (0,0-2,0)	3,0 (2,0-6,0)	5,0 (3,0-6,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)
<i>Valor p</i>	0,654	0,186	0,188	0,400	0,572	0,725

Valores expresados como mediana (rango intercuartílico).

El valor p se considera significativo por debajo de 0,050 (negrita).

DC: doble contorno; **PD:** *power Doppler*; **ERC:** enfermedad renal crónica; **TFG:** tasa de filtrado glomerular; **IMC:** índice de masa corporal.

Tabla Suplementaria S3. Hallazgos de la ecografía musculoesquelética y su asociación con la aterosclerosis carotídea bilateral

Suma de localizaciones con:	GIM aumentado bilateral (n=13)		Placa de ateroma bilateral (n=33)	
	OR (IC95%)	Valor p	OR (IC95%)	Valor p
Depósitos	1,04 (0,91-1,20)	0,582	1,13 (1,02-1,26)	0,025
Signo de doble contorno	1,21 (0,69-2,13)	0,504	1,18 (0,78-1,80)	0,437
Agregados	0,99 (0,80-1,23)	0,941	1,06 (0,92-1,24)	0,420
Tofos	1,12 (0,86-1,46)	0,408	1,34 (1,09-1,65)	0,006
Señal <i>power Doppler</i> positiva (≥ 1)	0,46 (0,21-1,04)	0,061	1,55 (1,05-2,28)	0,027
Señal <i>power Doppler</i> grado 2-3	0,61 (0,19-1,90)	0,389	1,48 (0,82-2,68)	0,196

El valor p se considera significativo por debajo de 0,050 (negrita).

GIM: grosor íntima-media; **OR:** *odds ratio*; **IC:** intervalo de confianza.

