



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

CAMPO DEL CONOCIMIENTO: INVESTIGACIÓN CLÍNICA EXPERIMENTAL EN SALUD
CAMPO DISCIPLINARIO: BIOQUÍMICA CLÍNICA

ESTUDIO DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DE TRANSPORTADORES DE URATOS Y GENES DE INFLAMACIÓN EN CÉLULAS MONONUCLEARES DE PACIENTES CON GOTA INTER-CRÍTICA

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS CAMPO DEL CONOCIMIENTO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA
EXPERIMENTAL EN SALUD – BIOQUÍMICA CLÍNICA

PRESENTA:
NATSUKO PANIAGUA DÍAZ

TUTOR PRINCIPAL:
Dr. Ambar López Macay
Instituto Nacional De Rehabilitación

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. Noviembre 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

A mi tutor el Dr. Ambar López Macay por creer en mí y apoyarme en todo momento, por sus enseñanzas, por siempre hacerme sentir parte del equipo, por darme las herramientas para conocer el mundo de la investigación y hacer posible este proyecto, pero sobre todo por enseñarme a ver el mundo de una forma diferente. Gracias Ambar, lo logramos.

A los miembros del comité tutor y sinodales por su tiempo, consejos y conocimiento que me brindaron durante los tutoriales y el proceso de escritura.

Al gran equipo del Laboratorio de Enfermedades Neuromusculares, en especial a la Dra. Laura Sánchez Chapul, por ser más que la líder del laboratorio, gracias por ser un ejemplo para mí. A todos mis compañeros y amigos del laboratorio que volvieron las horas de trabajo más amenas.

A mis amigos y familia, en especial a mis padres, que siempre estuvieron para apoyarme en este camino y jamás dudaron que lo lograría. Gracias a cada uno de ustedes.

| | |
|---|----|
| Índice | |
| Resumen | 11 |
| Abstract | 12 |
| 1. Marco teórico | 13 |
| 1.1 La gota | 13 |
| 2.2 Hiperuricemia | 14 |
| 2.3 Historia de la gota | 14 |
| 2.4 Ausencia de uricasa en humanos | 16 |
| 2.5 La gota como enfermedad multifactorial | 17 |
| 2.5.1 Influencia del género en la gota | 17 |
| 2.5.2 Dieta y gota | 18 |
| 2.6 Epidemiología | 19 |
| 2.6.1 Prevalencia a nivel mundial | 19 |
| 2.6.2 Prevalencia en México | 20 |
| 2.6.3 Incidencia | 21 |
| 2.7 Cuadro clínico | 21 |
| 2.7.1 Gota aguda | 21 |
| 2.7.2 Gota inter-crítica | 22 |
| 2.7.3 Gota crónica | 22 |
| 2.8 Diagnóstico | 23 |
| 2.9 Tratamiento | 24 |
| 2.9.1 Regulación de los niveles de AU por fármacos | 25 |
| 2.10 Asociaciones clínicas de la gota | 26 |
| 2.10.1 Síndrome metabólico y gota | 26 |
| 2.10.2 Hipertensión y gota | 27 |
| 2.10.3 Obesidad y gota | 27 |
| 2.10.4 Hipertrigliceridemia y gota. | 28 |
| 2.10.5 Resistencia a la insulina y gota | 29 |
| 2.10.6 La gota y otras enfermedades articulares | 29 |
| 2.11 Ácido úrico | 30 |
| 2.11.1 Ácido úrico como agente antioxidante y oxidante | 31 |
| 2.11.2 Cristales de urato monosódico (CUMs) | 32 |
| 2.11.3 Proceso y factores que contribuyen a la cristalización | 32 |

| | |
|--|----|
| 2.12 Inflamación en gota..... | 33 |
| 2.12.1 Activación de células vía TLR's | 33 |
| 2.12.2 Fagocitosis de cristales de urato..... | 35 |
| 2.12.3 Activación del inflammasoma NLRP3 por CUMs en gota | 36 |
| 2.12.4 Transmigración leucocitaria a través del endotelio vascular..... | 37 |
| 2.12.5 Activación del sistema complemento | 37 |
| 2.12.6 Resolución de la respuesta inmune innata en gota | 38 |
| 2.12.7 Otras moléculas inflamatorias asociadas a gota..... | 39 |
| 2.13 Bioquímica de las purinas | 41 |
| 2.13.1 Degradación de nucleótidos | 42 |
| 2.13.2 Catabolismo de purinas | 43 |
| 2.13.3 Biosíntesis de purinas..... | 44 |
| 2.13.4 Mecanismos de hiperuricemia y la gota | 46 |
| 2.13.5 Relación enzimática entre la PRPS y la HGPRTasa | 46 |
| 2.14 Eliminación del ácido úrico..... | 47 |
| 2.14.1 Depuración renal del ácido úrico..... | 47 |
| 2.15 Transportadores de uratos | 49 |
| 2.15.1 URAT1 | 50 |
| 2.15.2 GLUT9 | 50 |
| 2.15.3 ABCG2..... | 51 |
| 2.15.4 OCT3 | 52 |
| 2.15.5 Transportadores de uratos como blancos terapéuticos | 53 |
| 2.16 Genética de la gota..... | 53 |
| 2.16.1 Mutaciones y polimorfismos en los transportadores de uratos | 54 |
| 2.16.2 Mutaciones en los genes de inflamación | 57 |
| 2.16.3 Mutaciones en enzimas del metabolismo de purinas..... | 58 |
| 3. Planteamiento del problema | 59 |
| 4. Justificación | 59 |
| 5. Hipótesis..... | 59 |
| 6. Objetivo general | 60 |
| 7. Métodos..... | 60 |
| 7.2 Tamaño de muestra..... | 61 |

| | |
|---|-----|
| 7.3 Reclutamiento de pacientes y controles | 61 |
| 7.4 Criterios de inclusión..... | 62 |
| 7.5 Criterios de exclusión..... | 62 |
| 7.6 Criterios de eliminación..... | 63 |
| 7.7 Lista de reactivos | 63 |
| 7.8 Toma de muestra..... | 64 |
| 7.10 Determinación de parámetros bioquímicos..... | 65 |
| 7.11 Separación células mononucleares (MN) enriquecidas en monocitos de sangre periférica. | 66 |
| 7.12 Caracterización de poblaciones celulares por citometría de flujo | 67 |
| 7.13 Extracción de ARN..... | 68 |
| 7.14 RT-qPCR en tiempo real para ensayos de expresión..... | 69 |
| 7.15 Análisis estadístico | 70 |
| 8. Resultados..... | 72 |
| 8.1 Características clínicas de pacientes y controles | 72 |
| 8.2 Determinación de los parámetros bioquímicos en sueros de pacientes y controles | 74 |
| 8.3 Aislamiento y caracterización de poblaciones celulares separadas por gradiente de densidad. | 77 |
| 8.4 Análisis de expresión relativa de genes de inflamación en pacientes con gota inter-crítica y controles sin gota ni hiperuricemia, en células mononucleares..... | 79 |
| 8.4.1 Expresión de ALPK1 en pacientes y controles | 79 |
| 8.4.2 Análisis de la expresión de TLR4 en pacientes y controles | 81 |
| 8.4.3 Análisis de la expresión de IL1 β en pacientes y controles..... | 83 |
| 8.5 Análisis de expresión de transportadores de uratos en pacientes y controles | 85 |
| 8.5.1 Análisis de expresión de ABCG2 (ABCG2) | 85 |
| 8.5.3 Análisis de expresión de SLC2A9 (GLUT9)..... | 90 |
| 8.5.4 Análisis de la expresión de SLC22A3 (OCT3) | 92 |
| 8.3 Comparación de los parámetros bioquímicos entre pacientes y controles ... | 94 |
| 9. Discusión de resultados | 103 |
| 9.1 Expresión génica en células mononucleares de sangre periférica | 103 |
| 9.2.1 Expresión diferencial de ALPK1 en células MN | 104 |
| 9.2.2 Expresión de TLR4 en células MN..... | 106 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 9.2.3 | Expresión de IL1 β en células MN | 107 |
| 9.3 | Expresión de transportadores de uratos en células MN de pacientes con gota inter-crítica | 108 |
| 9.3.1 | Expresión de ABCG2 en células MN | 108 |
| 9.3.2 | Expresión de SLC22A12 en células MN | 110 |
| 9.3.3 | Expresión de GLUT9 en células MN | 111 |
| 9.3.4 | Expresión de SLC22A3 en células MN | 112 |
| 9.4 | Niveles de ácido úrico y su relación con parámetros clínicos en gota | 113 |
| 9.5 | Proteína C reactiva en gota | 114 |
| 9.6 | Lípidos en gota aguda e inter-crítica | 115 |
| 9.7 | El peso en gota inter-crítica | 118 |
| 9.8 | Hipertensión en gota | 119 |
| 9.9 | Antecedentes familiares | 120 |
| 10. | Resumen de resultados | 121 |
| 11. | Conclusiones | 121 |
| 12. | Perspectivas | 122 |
| 13. | Limitaciones del estudio | 123 |
| 14. | Referencias | 124 |
| 15. | Anexos | 138 |

Índice de tablas

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Medicamentos utilizados para la gota aguda, inter-crítica y crónica | 25 |
| Tabla 2. Clasificación del peso, OMS. | 28 |
| Tabla 3. Tamaño de muestra mínimo para el estudio de la expresión génica de transportadores de uratos y genes de inflamación | 61 |
| Tabla 4. Lista de Reactivos | 64 |
| Tabla 5. Anticuerpos acoplados a fluoróforos utilizados para la caracterización por citometría de flujo..... | 67 |
| Tabla 6. Condiciones utilizadas para la RT-qPCR por GoTaq® 1-Step RT-qPCR System real en Rotor Gene Q | 70 |
| Tabla 7. Secuencia de oligos utilizados para qRT-PCR..... | 70 |
| Tabla 8. Características clínicas de pacientes y controles. | 73 |
| Tabla 9. Tratamiento de los pacientes. | 74 |
| Tabla 10. Parámetros bioquímicos de pacientes y controles. | 75 |
| Tabla 11. Correlación entre datos clínicos de pacientes..... | 76 |
| Tabla 12. Correlación de peso y expresión de ALPK1 | 81 |
| Tabla 13. Correlación entre ABCG2 y ALPK1 en MN. | 87 |

Índice de figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1. Cristalización del urato monosódico | 33 |
| Figura 2. Anillo de purina.. | 41 |
| Figura 3. Vía de degradación de nucleótidos..... | 43 |
| Figura 4. Vías de degradación y síntesis de purinas y ácido úrico. | 44 |
| Figura 5. Niveles de ácido úrico..... | 45 |
| Figura 6. Depuración renal..... | 48 |

Índice de gráficas

| | |
|---|----|
| Gráfica 1. Análisis de las poblaciones celulares separadas por gradiente de densidad a partir de sangre periférica | 77 |
| Gráfica 2. Caracterización de leucocitos separados con gradiente | 78 |
| Gráfica 3. Análisis de la expresión de TLR4, IL1 β y ALPK1 en las células MN. La media de expresión relativa | 79 |
| Gráfica 4. Análisis de expresión de ALPK1 respecto a los niveles de ácido úrico, entre los pacientes y controles con valores normales y altos de AU | 80 |
| Gráfica 5. Expresión de ALPK1 entre los voluntarios y su peso..... | 80 |
| Gráfica 6. Análisis de la expresión de TLR4 y los niveles de ácido úrico. | 82 |
| Gráfica 7. Análisis de expresión de TLR4 en voluntarios del estudio, clasificados acorde a su peso | 82 |
| Gráfica 8. Análisis de la expresión de IL1 β y los niveles de ácido úrico de pacientes y controles..... | 83 |
| Gráfica 9. Análisis de expresión de IL1 β en voluntarios del estudio, clasificados acorde a peso | 84 |

| | |
|---|-----|
| Gráfica 10. Análisis de la expresión de los genes de transportadores de uratos SLC22A12, SLC2A9, ABCG2 y SLC22A3 en las células MN..... | 85 |
| Gráfica 11. Comparación de la expresión relativa de ABCG2 y los niveles ácido úrico en pacientes y controles..... | 86 |
| Gráfica 12. Análisis de la expresión relativa de ABCG2 en pacientes y controles con respecto a sus niveles de triglicéridos..... | 86 |
| Gráfica 13. Análisis de expresión relativa de ABCG2 y el peso en los voluntarios del estudio..... | 87 |
| Gráfica 14. Análisis de expresión relativa de SLC22A12 y los niveles de AU en pacientes y controles..... | 88 |
| Gráfica 15. Análisis de expresión relativa de SLC22A12 y los niveles de triglicéridos..... | 89 |
| Gráfica 16. Análisis de expresión relativa de SLC222A12 y el peso en los voluntarios del estudio..... | 89 |
| Gráfica 17. Análisis de expresión SLC2A9 y niveles de AU en pacientes y controles..... | 90 |
| Gráfica 18. Análisis de la expresión de SLC2A9 y los niveles de triglicéridos en pacientes y controles..... | 91 |
| Gráfica 19. Análisis de la expresión de SLC2A9 y el peso de los voluntarios del estudio..... | 91 |
| Gráfica 20. Análisis de la expresión de SLC22A3 y los niveles de ácido úrico en controles y pacientes..... | 92 |
| Gráfica 21. Análisis de la expresión de SLC22A3 y los niveles de triglicéridos en pacientes y controles..... | 93 |
| Gráfica 22. Análisis de la expresión de SLC22A3 comparada con el peso de los voluntarios..... | 93 |
| Gráfica 23. Niveles de ácido úrico en pacientes con menos de 6 meses y con más de 6 meses de diferencia del último ataque de gota..... | 94 |
| Gráfica 24. Niveles de proteína C reactiva (PCR) en pacientes con menos de 6 meses y con más de 6 meses del último ataque de gota..... | 95 |
| Gráfica 25. Niveles de proteína C reactiva (PCR) comparado con los niveles de ácido úrico en pacientes y controles..... | 95 |
| Gráfica 26. Comparación de los niveles de proteína C reactiva (PCR) contra el peso de pacientes y controles..... | 96 |
| Gráfica 27. Comparación de los niveles de triglicéridos con los niveles de ácido úrico de pacientes y controles..... | 97 |
| Gráfica 28. Comparación entre los niveles de triglicéridos entre los pacientes y controles con normopeso, sobrepeso y obesidad..... | 98 |
| Gráfica 29. Niveles de HDL entre controles y pacientes normotrigliceridemicos e hipertrigliceridemicos..... | 98 |
| Gráfica 30. Niveles de LDLs en controles y pacientes con normotrigliceridemia e hipertrigliceridemia..... | 99 |
| Gráfica 31. Niveles de HDL en controles normouricemicos y pacientes con normouricemia e hiperuricemia..... | 100 |

| | |
|---|-----|
| Gráfica 32. Niveles de LDL en controles normouricemicos y pacientes con normouricemia e hiperuricemia | 100 |
| Gráfica 33.Comparación de niveles de LDL con respecto al peso de pacientes y controles..... | 101 |
| Gráfica 34.Niveles de LDL en pacientes y controles con normocolesterolemia e hipercolesterolemia | 102 |
| Gráfica 35. Niveles de ácido úrico en pacientes y controles con respecto a su peso | 102 |

Lista abreviaturas

| | |
|------------------------------|--|
| CUMs | Cristales de urato monosódico |
| ABC | Transportador de membrana dependiente de ATP |
| ABCG2 | Transportador de membrana dependiente de ATP miembro 2 |
| ACR | Colegio Americano de Reumatología |
| AINE | Antinflamatorios no esteroideos |
| ALPK1 | Alfa cinasa 1 |
| AMP | Adenosina monofosfato |
| AR | Artritis reumatoide |
| ATP | Adenosín trifosfato |
| AU | Ácido úrico |
| Ca ⁺ | Calcio |
| CO ₂ | Dióxido de carbono |
| COPCORD | Programa orientado a la comunidad para el control de enfermedades reumáticas |
| PCR | Proteína C reactiva |
| Da | Daltons |
| EEM | Error estándar muestral |
| ECV | Enfermedades cardiovasculares |
| ENSANUT | Encuesta de salud y nutrición |
| EULAR | European League Against Rheumatism |
| EULAR | Liga Europea para el Reumatismo |
| GAPDH | Gliceraldehído 3 fosfato deshidrogenasa |
| GLUT9 | Transportador de glucosa 9 |
| GMP | Guanina monofosfato |
| GWAS | Genome-wide association study |
| h | Horas |
| HDL | Lipoproteínas de alta densidad |
| HGPRT | Hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa |
| HU | Hiperuricemia |
| IL1 β | Interleucina 1 beta |
| IMC | Índice de masa corporal |
| IMP | Inosina monofosfato |
| IR | Resistencia a la insulina |
| K ⁺ | Potasio |
| LDL | Lipoproteínas de baja densidad |
| LES | Lupus eritematoso sistémico |
| mg/dL | milgrano/decilitro |
| mg/L | miligramo/litro |
| Mg ₂ ⁺ | Magnesio |

| | |
|------------------------------|--|
| ml | Microlitros |
| MN | Mononucleares |
| MSU | Urato monosódico |
| NF-KB | Factor nuclear kappa B |
| NH ₃ | Amoniaco |
| NH ₄ ⁺ | Amonio |
| NHANES | Encuesta nacional de salud y nutrición |
| NPT1/4 | Transportador de sodio fosfato |
| OA | Osteoartritis |
| OAT1/3/4 | Transportador de aniones orgánicos 1/3/4 |
| OCT3 | Transportador orgánico de cationes 3 |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| ONO | Purina nucleósido fosforilasa |
| PCR | Reacción en cadena de polimerasa |
| PMN | Polimorfonucleares |
| PRPS | Fosforibosil fosfatasa sintetasa |
| RCGP-WRS | <i>The Royal College of General Practitioners Weekly Returns Service</i> |
| RI | Resistencia a la insulina |
| RNA | Ácido ribonucleico |
| RT - qPCR | Transcripción inversa cuantitativa en tiempo real |
| SLC | Transportadores de solutos |
| SM | Síndrome metabólico |
| T | Temperatura |
| TLR4 | Receptor tipo toll 4 |
| TM | Transmembranales |
| TRAF | Receptor asociado al factor de necrosis tumoral |
| UK | Reino Unido |
| ULT | Terapia para disminuir uratos |
| Uox | Urato oxidasa |
| URAT1 | Intercambiador renal aniónico de uratos |
| x g | Gravedades |

Resumen

La gota es un tipo de artritis que ha incrementado en el mundo debido a factores ambientales y genéticos que la asocian a un estado metabólico alterado. En nuestro país la obesidad, sobrepeso, diabetes y síndrome metabólico han aumentado en niños y población adulta en los últimos años al grado de considerarse la obesidad una alarma epidemiológica. La hiperuricemia (HU) se relaciona junto a los triglicéridos altos, sobrepeso, y lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajas como factores de riesgo para gota. Esta enfermedad está caracterizada por un proceso inflamatorio inducido por el depósito de cristales de urato monosódico (CUMs) en las articulaciones. El reconocimiento de estos cristales se lleva a cabo principalmente por macrófagos y neutrófilos en la articulación activando la inmunidad innata. Sin embargo, los altos niveles de ácido úrico (AU) en etapas inter-críticas podrían activar la expresión de genes de inflamación y transportadores de uratos en otros tipos celulares como monocitos y linfocitos de sangre periférica. El análisis de la expresión génica para los transportadores de uratos SLC22A12, SLC2A9, SLC22A3, ABCG2 y moléculas de inflamación ALPK1, IL1 β , TLR4 en células mononucleares de sangre periférica, nos permitió conocer si existen cambios en la expresión de estos genes entre pacientes con gota inter-crítica y controles sin HU. Se evaluó el estado metabólico de los pacientes en suero al momento del estudio. El análisis de expresión se realizó con la técnica de reacción cuantitativa de cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-qPCR) a partir de ácido ribonucleico (RNA), empleando oligos específicos. En este estudio se compararon a 24 pacientes y 26 controles. Se encontró que la expresión de ABCG2 fue mayor en los pacientes y que la expresión de OCT3 fue mayor en controles y pacientes con sobrepeso comparado con los voluntarios con normopeso. La expresión de ALPK1 fue mayor entre pacientes y controles mientras que la expresión de TLR4 e IL1 β no fue diferente. Los pacientes tuvieron una media más alta en los niveles de AU, triglicéridos, peso, edad e hipertensión, pero niveles más bajos de HDL comparado con los controles. Los pacientes con gota inter-crítica mantienen en su mayoría alteraciones metabólicas aún en tratamiento que junto con la sobreexpresión de ABCG2 y ALPK1 podrían favorecer a un nuevo ataque de gota. Palabras clave: gota inter-crítica, células mononucleares, ALPK1, ABCG2, Ácido úrico, HDLs

Abstract

Gout is a common type of arthritis that is becoming more prevalent in worldwide due to environmental and genetic factors that associate it with an altered metabolic state. In Mexico, overweight, obesity, diabetes and metabolic syndrome have increased in children and adult population. Hyperuricemia is associated with high triglycerides, overweight, and low HDL as risk factors for gout. The gout is characterized by an inflammatory chronic state caused by deposition of monosodium urate crystals (MUCs) in the joint. The recognition of these crystals by macrophages and neutrophils in the joint activates innate immunity. However, high levels of UA in intercritical phase can activate the expression of urate transporters and inflammation genes in other cell types such as monocytes and peripheral blood lymphocytes. The analysis of gene expression for SLC22A12, SLC2A9, SLC22A3, ABCG2, ALPK1, IL1 β , TLR4 in peripheral blood mononuclear cells (PBMC), allowed of us to know if there are differences in the genetic expression of the genes between patients with intercritical gout and controls without hyperuricemia. The metabolic state in gout was evaluated in serum determinations. The gene expression analysis was performed from total RNA by GoTaq® 1-step RT-qPCR System using specific oligos. In this study we compared 24 patients and 26 controls. The patients had a higher average in the levels of uric acid, triglycerides, weight, age and hypertension, but lower levels of HDLs compared to the controls. We find significant differences in the expression of the ABCG2 urate transporter. The expression of ALPK1 was higher in the patients.

Patients with inter-critical gout maintain metabolic alterations even in treatment and by over-expressing ALPK1 and ABCG2 may be closer to a new gout attack.

Key words: Intercritical gout, mononuclear cells, ALPK1, ABCG2, uric acid, HDLs.

1. Marco teórico

1.1 La gota

La gota es una enfermedad crónica producida por el depósito de cristales de urato monosódico (CUMs) en las articulaciones que ha incrementado su prevalencia a nivel mundial en las últimas 3 décadas. Se conoce que los pacientes con gota tienen alteraciones metabólicas importantes a nivel de dislipidemias y variaciones en los niveles de ácido úrico (AU), lo que favorece a la presencia de los ataques agudos de gota. En México el 70.3% de la población adulta padece obesidad y sobrepeso, lo cual nos indica alteraciones metabólicas importantes que en conjunto con el medio ambiente y el fondo genético podría favorecer al incremento de la gota en nuestro país. Sería importante conocer si durante en el periodo inter-crítico de la enfermedad, sin la presencia de síntomas aparentes y sin un control completo del estado metabólico de los pacientes las células no especializadas induzcan la expresión de genes de inflamación y transportadores de uratos antes del ataque agudo. Este proyecto busca analizar los cambios en la expresión génica de transportadores de uratos (SLC22A12, SLC2A9, SLC22A3, ABCG2) y genes de inflamación (ALPK1, IL1 β , TLR4) en monocitos de sangre periférica de pacientes con gota inter-crítica y controles.

La gota es el tipo más común de artritis inflamatoria ¹, se caracteriza por el depósito de CUMs en articulaciones, éstos son causados por la sobreproducción o la hipoexcreción de AU ². Es una enfermedad crónica, de origen multifactorial y pertenece a un grupo de artropatías denominadas "artropatías cristalinas". Afecta a zonas articulares, periarticulares y subcutáneas, como consecuencia del aumento de los niveles de AU en sangre, es decir de la hiperuricemia (HU), niveles de urato sérico mayores de 6.8 mg/dL que rebasan su límite de solubilidad y en conjunto con otros factores fisicoquímicos como el pH y la temperatura (T), favorecen a la precipitación en las articulaciones de los CUMs ³.

2.2 Hiperuricemia

La HU es el principal factor de riesgo para el desarrollo de gota, sin embargo, al ser una enfermedad multifactorial no es un factor suficiente para que se presente, se estima que solo el 10% de los pacientes con hiperuricemia desarrollan gota ⁴. La HU se define como el aumento de los niveles séricos de ácido úrico, en las mujeres se habla de HU cuando se tienen concentraciones arriba de 6 mg/dL y en hombres valores arriba de 7.2 mg/dL de AU, al tener altos niveles de AU se favorece a la formación y precipitación de los CUMs causantes de los ataques de gota.

Esta condición puede ser causada por una baja excreción de AU, como consecuencia de defectos genéticos que disminuyan la depuración renal, enfermedades renales o medicamentos (diuréticos). Por otro lado, una sobreproducción de AU, debido a una dieta rica en purinas, alcoholismo o defectos congénitos de enzimas del metabolismo de purinas como la hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) o la fosforribosilpirofosfato sintetasa (PRPS) pueden llevar al desarrollo de HU ⁵.

De acuerdo con el estudio de la encuesta nacional de salud y nutrición (NHANES, por sus siglas en inglés) 2007-2008 que evaluó población general de Estado Unidos (EU), se informó que la HU en los adultos estadounidenses es de 21.4% y conforme mayores niveles de AU tenían era más las comorbilidades que se presentaban, 66% hipertensión, 65% obesidad, 33% para insuficiencia cardíaca, 33% para diabetes, concluyendo que estas prevalencias fueron 3 veces más altas que en las personas con niveles más bajos de AU ⁶. Estudios en modelos animales y en cultivos *in vitro* de células humanas sugieren que la HU favorece a la inflamación, hipertensión, enfermedades cardiovasculares (ECV), adipogénesis, lipogénesis, la desregulación de la insulina y la glucosa, por lo tanto, favorece al síndrome metabólico⁷.

2.3 Historia de la gota

El término gota deriva del latín *gutta* (gota). La gota es una de las primeras enfermedades clínicamente descritas, el primer antecedente data de los egipcios en el año 2640 A.C., era conocida como "Podagra" debido a que afectaba a las articulaciones metatarsofalángicas. Pero fue Hipócrates durante el siglo V a.C. quien

establece los primeros aforismos de la enfermedad, en donde establece que la gota afecta con mayor frecuencia a hombres adultos y que en mujeres se presenta cuando hay menopausia, observa que se caracteriza por inflamación aguda en articulaciones principalmente en el dedo gordo del pie y como consecuencia se disminuye la actividad física, por ello la llama “la enfermedad que no te deja caminar”, por otro lado, relaciona al estilo de vida con el desarrollo de gota, nombrándola “la enfermedad de los ricos o reyes”, ya que era la clase social que más tenía acceso a vinos, comidas ricas en carne⁸. El primero en describir los cristales de ácido úrico en un tofo fue Antoni van Leeuwenhoek, pero es hasta el año 1859, que Alfred Baring Garrod publica el primer tratado de gota *The nature and Treatment of gout and Rheumatic Gout*, en donde se establece la relación entre los altos niveles de AU en sangre como la causa del desarrollo de gota, además sugiere que existe un “error hereditario del metabolismo” que favorece al incremento del AU en sangre. Años después, en 1965, Michael Lesh y William Nyham, describen que existe una anomalía en el metabolismo de purinas que provoca la ausencia de la enzima HGPRT y con ello el aumento de AU en sangre y la predisposición al desarrollo de gota ⁸.

Durante los años de 1970, se empezó a entender el mecanismo del metabolismo renal, demostrando que existen transportadores de uratos en la nefrona y túbulos renales que ayudan a la depuración renal del AU sugiriendo una posible asociación entre la alteración de los transportadores y los niveles en suero de AU ⁹, actualmente este es uno de los temas más estudiados a nivel genético de la gota e HU ¹⁰. En cuanto a tratamientos, Hipócrates fue el primero en sugerir que se debe mantener una dieta sin excesos y fue Garrod el primero en indicar que una dieta baja en purinas ayudaría a disminuir los niveles de AU; el primer tratamiento farmacológico que se conoce es la colchicina, un alcaloide que se deriva de la especie *Colchicum autumnale*. Se atribuye su uso específico para controlar la inflamación en la gota al médico Alejandro de Tralles en el siglo VI d.C. pero debido a su toxicidad 150 años se detuvo su uso y fue hasta 1763 que el Profesor Baron Von Stoerk en Viena propone de nuevo el uso de la colchicina para la gota; en 1988 George Hitchings recibe el Premio Nobel debido al descubrimiento del alopurinol, el primer tratamiento para inhibir la xantina oxidasa

(enzima del metabolismo de purinas) y con ello disminuir significativamente los niveles de AU. Durante el siglo XIX, se estudiaron los uricosúricos para aumentar la depuración renal y con ello disminuir los niveles de AU en sangre, actualmente para tratar la inflamación se sugiere el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y se siguen estudiando nuevas estrategias para controlar los niveles de ácido úrico e inflamación en gota ¹⁰.

2.4 Ausencia de uricasa en humanos

El AU es un producto del metabolismo de purinas, en la mayoría de los mamíferos es un producto intermedio ya que la enzima la uricasa o urato oxidasa (Uox) convierte al AU en alantoína, un producto más soluble de fácil depuración, por lo que presentan niveles bajos de AU sérico, pero depende de la especie el producto final del catabolismo. Por ejemplo, en los peces y anfibios la alantoína se degrada a través de ácido alantoico a urea y glioxilato, pero en algunos invertebrados marinos y crustáceos, la urea formada se hidroliza a NH_3 y CO_2 por ureasa. Los humanos y primates superiores carecen de la enzima uricasa por lo que el AU se convierte en el producto final del metabolismo de purinas, esta es la razón por la que los niveles séricos de AU en los humanos (promedio de 6 mg/dL) son más elevados a comparación de otras especies (promedio de <0.5-1 mg/dL). Esto es un factor que nos vuelve susceptibles a los cambios inducidos por la dieta para incrementar los niveles de AU sérico y es una de las razones por lo que nuestra especie presenta un alto riesgo de padecer gota ¹¹.

La uricasa se encuentra presente en bacterias y mamíferos conservando la localización celular, por ello se cree que las mutaciones en esta enzima tienen un origen común de evolución y que la pérdida de la misma por primates superiores y humanos confirió una ventaja adaptativa que la volvió no funcional ¹². La urato oxidasa está en el locus 1p31.1, se han identificado algunas mutaciones que comprometen la actividad enzimática de la uricasa, dos mutaciones sin sentido, una de codón de paro en el codón 33 y otra en el codón 187, y la tercera mutación en la señal aceptor de empalme del exón 3¹³.

Existen diversas teorías en donde se plantean las ventajas evolutivas que confiere la pérdida funcional de la uricasa. Una de las hipótesis es que el AU tiene una función antioxidante, ya que es un agente quelante de iones metálicos. Otra teoría, es que el incremento de AU sérico contribuyó a mantener la presión arterial en nuestros antepasados que tomaron una posición vertical y cuya dieta era baja en sal. Por último se ha sugerido que el AU y otras purinas estimulan la corteza cerebral y que sus altos niveles favorecieron al intelecto de los primates superiores ¹¹.

2.5 La gota como enfermedad multifactorial

La interacción de factores genéticos y ambientales contribuye al desarrollo de la gota, por lo que se denomina una enfermedad compleja. Los factores de riesgo pueden ser clasificados como factores demográficos que incluyen la edad, sexo y etnia, los factores genéticos comprenden mutaciones o polimorfismos a nivel enzimático del metabolismo de purinas o transportadores de uratos y los factores de estilo de vida (dieta, ejercicio, tabaquismo) ¹⁴.

2.5.1 Influencia del género en la gota

La incidencia de la gota es 4 veces mayor en hombres que en mujeres, esto se debe a que el estrógeno incrementa la excreción del AU del túbulo renal, pero después de la menopausia y debido a los cambios hormonales el riesgo de sufrir gota incrementa, aunque siempre será menor que el de los hombres. Un estudio publicado en el 2011 por el grupo de Hidetsugu Saito, demostró que los niveles de estrógeno y progesterona disminuyeron la expresión post-traducciona de transportadores de uratos, como el intercambiador renal aniónico de uratos (URAT1), transportador de glucosa 9 (GLUT9), transportador de membrana dependiente de ATP (ABCG2), concluyendo que la reabsorción renal de AU disminuía ¹⁵. Otro estudio sugiere que las mujeres presentan una mayor resistencia a la insulina lo que reduce la excreción renal de AU, sobre todo en la posmenopausia. Por lo tanto, el factor de protección hormonal de las mujeres a comparación de los hombres es importante para el control del ácido úrico sérico pero

comorbilidades metabólicas tienen un factor de riesgo importante en ellas, lo que pudiera acelerar el proceso de padecer HU ¹⁶.

2.5.2 Dieta y gota

Debido al cambio de hábitos alimenticios que se han registrado desde el siglo pasado, la epidemiología e incidencia de la gota ha aumentado. Algunos estudios refieren que en los últimos años el incremento de edulcorantes con fructosa, consumo de carne y alcohol han incrementado las vías endógenas y exógenas para producir AU mediante la vía de purinas ¹⁷.

Alimentos como las vísceras (hígado, riñón, mollejas), sardinas, trucha, camarones, cangrejos, carne, extractos de levadura, los frijoles, lentejas, espinacas, champiñones contienen altos niveles de purinas ¹⁷⁻¹⁸. Además de estos alimentos, el alto consumo de fructosa y bebidas azucaradas se asocian a un incremento en los niveles de AU. Se ha demostrado que los edulcorantes elevan los niveles de lactato y el ácido úrico en plasma, debido a que se induce la producción de AU mediante la degradación del ATP a AMP, aumentando el catabolismo de este último ¹⁹. Uno de los transportadores de uratos que también participa en el intercambio de glucosa y fructosa es GLUT9 (SLC2A9) que, ante una alta exposición de azúcares, se afecta en su capacidad de transportar AU ²⁰.

El consumo de alcohol es uno de los factores que se ha asociado mayormente a hiperuricemia y gota, se estima que 15 g/día de alcohol incrementan en un 93% de riesgo de gota comparado con las personas que no consumen alcohol. Esto se debe a que el incremento del ácido láctico y ácido úrico involucra el intercambio de ambos por vía de los transportadores de uratos, principalmente de URAT1, además de que se conoce que el alcohol aumenta la degradación del ATP a AMP. Un dato importante es que la cerveza, debido a su alto contenido de guaninas se asocia a un incremento de 2.5 de riesgo de padecer gota a comparación del licor que lo incrementa en un 1.6 veces ¹⁸. Por otro lado, el consumo de cafeína en el café se ha asociado a la disminución de los niveles de AU y por lo tanto menor riesgo de gota, debido a que

inhibe competitivamente a la xantina oxidasa, incluso ha descrito que el consumo de café es inversamente proporcional a tener gota, el consumo de 4-5 tazas por día disminuye hasta un 40% de riesgo de gota ¹⁸.

A los pacientes con gota se les sugiere tener una dieta con restricción en calorías, baja en purinas, evitar bebidas alcohólicas, además de restringir el consumo de proteínas y grasas, con la finalidad de controlar el peso y los niveles séricos AU, complementario a la dieta se sugieren rutinas de ejercicio ²¹.

2.6 Epidemiología

A nivel mundial la prevalencia de la gota se ha duplicado en los últimos 20 años, esto puede ser resultado de la dieta, estilo de vida, el incremento de enfermedades como HU, síndrome metabólico y obesidad ²². Los países con mayor incremento son los más desarrollados y en los que más se ha encontrado un aumento de la prevalencia de la enfermedad y de la HU ²³. Otra de las causas que se atribuyen al incremento es el mal manejo de la gota en atención primaria, lo que significa que hay casos clínicos no reportados por un diagnóstico incompleto o certero ²⁴.

2.6.1 Prevalencia a nivel mundial

Uno de los problemas que se enfrenta a nivel mundial es la diferencia metodológica para determinar la prevalencia y la incidencia entre diversos países, por ello la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto para los países en vías de desarrollo utilizar el programa orientado a la comunidad para el Control de las Enfermedades Reumáticas (COPCORD) con el fin de que presenten datos más homogéneos y comparables ²⁴.

Los datos epidemiológicos obtenidos de exámenes físicos y cuestionarios clínicos han estimado que para los países desarrollados la prevalencia en gota es >1%, confirmando que en países como Nueva Zelanda, Reino Unido (UK), China y EU hay un aumento en la prevalencia de la gota ²³, En el caso de EU, la NHANES revelaba en

1998-1994 una prevalencia en gota >2% en hombres mayores de 30 años y mujeres mayores de 50 años, pero en sus más recientes resultados, la NHANES 2007-2008, describió una prevalencia de 3.9% ²⁵. Por ejemplo, en UK se ha encontrado que la prevalencia en gota de 1970 a 1991 se triplicó y en el 2012 se estimaba un 3.22% en adultos, un reporte del *The Royal College of General Practitioners Weekly Returns Service* (RCGP-WRS) calculaba una prevalencia en el 2007 de 4.7 por cada 1000 personas ²⁶; para Grecia se calcula un 4.75% de prevalencia en la población adulta, al Este de Europa la prevalencia se encuentra entre un 1% y un 4%, siendo Lisboa y la Republica Checa los países con menor prevalencia con un 0.3%. El continente con mayor porcentaje registrado de gota es Oceanía con un 10% ²⁴. Por último, para China algunas encuestas han determinado que la prevalencia de la gota aumentó de 3.6/1000 personas en el 2002 a 5.3/1000 en el 2004 ²⁶.

En Centroamérica y Sudamérica, la iniciativa COPCORD ha estimado una prevalencia entre el 0.3% y 0.4% para México, Cuba y Venezuela, mientras que en Guatemala únicamente se encontró el 0.01% de prevalencia. Además de América Latina, la COPCORD evaluó a 11 ciudades asiáticas y se encontró una prevalencia de 1.7% y para el Bangladesh, India, Malasia, Tailandia son categorizadas como de baja prevalencia ya que se estima <0.5% de gota ²⁴.

2.6.2 Prevalencia en México

En México no se cuenta con bases gubernamentales de datos epidemiológicos sobre la incidencia y prevalencia de las enfermedades reumáticas. En 2011, un estudio implementó la metodología COPCORD en 5 estados del país para conocer la prevalencia de las enfermedades reumáticas más comunes, para la gota se encontró que la prevalencia en la Ciudad de México es de 0.4%, para Nuevo León es de 0.3%, Yucatán es de 0.1%, Sinaloa es de 0.06% y para Chihuahua es de 0.8%, estimando una prevalencia en el país de 0.3% ²⁷. Uno de los puntos de discusión es que en ningún estudio se hacen pruebas clínicas y no se considera a toda la población, eso explicaría la gran variación entre las estimaciones.

2.6.3 Incidencia

La incidencia de la gota a nivel mundial se estima entre 2 y 6 veces más alta en hombres que en mujeres ²⁴, incluso algunos autores calculan que en mujeres la frecuencia es de 1.4 y en hombres, 4 por 1000 casos anuales ²³. La probabilidad de desarrollar artritis gotosa se incrementa con la edad, en los hombres generalmente se presenta a los 30 años y en las mujeres, después de la menopausia, ²⁴. Al igual que la prevalencia, la incidencia también ha variado a lo largo de los años, ya que depende de la interacción de los factores ambientales, genética y estilo de vida.

2.7 Cuadro clínico

Los ataques agudos de gota son consecuencia de la respuesta inflamatoria a los cristales de AU presentes en las zonas periarticulares y en tejido celular subcutáneo, siendo una de las principales articulaciones afectadas la primera metatarsfalángica. La respuesta inflamatoria aumenta la producción de citocinas y el reclutamiento de neutrófilos al sitio de daño. Clínicamente, la gota se clasifica en 3 etapas, artritis gotosa aguda, inter-crítica y gota tofácea/crónica.

2.7.1 Gota aguda

La artritis gotosa aguda se caracteriza por tener inflamación articular, enrojecimiento, aumento de T en el sitio afectado, dolor intenso principalmente en las noches aumentando a lo largo del día, teniendo un máximo de dolor y sensibilidad intensa entre las 24 y 48 horas, leucocitosis (>40,000 células blancas/uL). Generalmente, se manifiesta en una sola articulación, 80% de las veces afecta en las extremidades inferiores, principalmente a la primera articulación metatarsfalángicas (podagra), tobillo, rodilla o metatarso. Después de 5 o 7 días, los síntomas desaparecen en ausencia de tratamiento ²⁸. Solo un 20% de los casos presenta ataques poliarticulares agudos y se relaciona con la falta de seguimiento médico o cortos periodos inter-críticos. Antes de que inicie un ataque agudo, las manifestaciones clínicas que se pueden detectar son dolor leve, malestar en la articulación y leve limitación articular,

generalmente acompañados de altos niveles de AU sérico, de detectar estos cambios a tiempo podría administrarse tratamiento temprano para el ataque de gota y así evitar un mayor depósito de CUMs en las articulaciones ²⁹.

2.7.2 Gota inter-crítica

Entre cada periodo de crisis aguda de gota, existen intervalos asintomáticos conocidos como periodos inter - críticos. Cuando estos periodos se vuelven más cortos y los ataques agudos de gota son cada vez más frecuentes se desarrolla un estado crónico de la enfermedad. La mayoría de los pacientes sufren un segundo ataque en los dos años posteriores al primer evento de artritis gotosa ³⁰, sin embargo, los pacientes pueden mantener niveles altos de ácido úrico, triglicéridos, colesterol, bajas lipoproteína de alta densidad (HDL), proteína C reactiva(PCR) que favorecerá a que la enfermedad sea recurrente. Pascual, et al., encontraron que el líquido sinovial durante el periodo inter-crítico contiene entre el 12.5% y el 90% de cristales de urato monosódico, por lo que es probable que se siga generando un daño articular y se mantenga la inflamación en estos pacientes ³¹.

2.7.3 Gota crónica

La gota tofácea o crónica se presenta en un estado avanzado de la enfermedad, generalmente después de 10 años del primer ataque agudo. Se caracteriza por presentar la sintomatología clásica de un ataque agudo pero acompañado por la presencia de tofos. Los tofos se definen como un agregado macroscópico de CUMs, que puede apreciarse con inspección y palpación, pueden desarrollarse en tejido blando, huesos subcondrales, articulaciones interfalángicas distal y proximal ²⁹. La gota crónica ocurre generalmente cuando no se tiene un tratamiento adecuado o no hay seguimiento de la enfermedad, disminuyendo el tiempo de los periodos inter-críticos de gota y esto puede provocar erosión o daño articular, además de limitaciones más graves en los movimientos ²⁸.

2.8 Diagnóstico

Los criterios de diagnóstico y la clasificación para la gota son establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) en conjunto con la Liga Europea para el Reumatismo (EULAR, por sus siglas en inglés) ¹.

El estándar de oro que confirma la presencia de la enfermedad es la artrocentesis, método de diagnóstico y terapéutico, que consiste en una punción articular para la extracción de líquido sinovial (LS) del espacio articular; el LS obtenido es examinado a través de microscopía para determinar la presencia de CUMs en la articulación afectada, los CUMs se caracterizan por ser birrefringentes bajo luz polarizada descompensada; por otro lado, al realizar el aspirado de LS, se disminuye el dolor y disminuye la rigidez de la articulación ³². El LS se caracteriza por ser de color amarillo, no es viscoso, tiene un alto porcentaje de células blancas, en su mayoría neutrófilos ³³. Además de la punción articular, existen otras pruebas clínicas que ayudan al diagnóstico de gota, una de ellas son los niveles de AU en suero (>7.2 mg/dL), los niveles de PCR en suero, que durante un ataque agudo de gota puede alcanzar los 100 mg/L, otro parámetro de laboratorio que ayuda a monitorear los niveles de AU y la función renal que se puede ver comprometida en gota, es la creatinina. Además de los parámetros clínicos, existen otras pruebas como ultrasonido, resonancia magnética y tomografías computarizadas que son utilizadas para ver la erosión y daño causado a la articulación en un estado crónico de la enfermedad o en personas asintomáticas con HU, pueden ser utilizadas como una prueba que apoya al diagnóstico de gota ². En el 2015 la ACR y EULAR, establecen nuevos parámetros para el diagnóstico de gota, que se compone de 3 elementos, historia clínica, análisis de laboratorio (para niveles de AU sérico y en orina), y evaluaciones por imagenología (ultrasonido articular, radiografías, visualización de CUMs por microscopía). Estas herramientas aportan elementos para un diagnóstico diferencial entre la gota, la pseudogota y otros tipos de artritis, teniendo un criterio más sensible y específico. Además de la publicación¹, elaboraron una herramienta virtual de acceso libre, en la cual se muestra el cuestionario establecido por EULAR y ACR, que consta de 11 preguntas, en donde se puede obtener un máximo de 23 puntos, pero con más de 8 puntos acumulados en el

cuestionario, se confirma el diagnóstico de gota, se puede encontrar en la siguiente liga <http://goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz/>.

2.9 Tratamiento

El tratamiento para la gota abarca tres aspectos, primero controlar la inflamación durante un ataque, evitar recurrencias, disminuir los niveles séricos de AU para evitar futuros depósitos de CUMs. Para lograr estos objetivos, se implementan tratamientos farmacológicos y cambios en el estilo de vida.

El objetivo del tratamiento para la gota aguda busca en un principio controlar el dolor y desaparecer los síntomas, para que éste sea más efectivo debe de administrarse dentro de las primeras 24 h después de los primeros síntomas. Durante la fase aguda, los corticosteroides orales o intravenosos, los AINE y la colchicina son los medicamentos más utilizados para eliminar la inflamación y el dolor ²⁸. Después de la resolución del ataque, de 2 a 4 semanas después, en el periodo inter-crítico, se sugiere se mantenga controlada la ingesta diaria de alcohol, fumar, realizar ejercicio de bajo impacto y llevar un control nutricional bajo en grasas y en alimentos ricos en purinas, con el objetivo de mantener los niveles de AU sérico en 6 mg/mL, en caso de que no se logren mantener los niveles de séricos de AU en un plazo de 3 a 6 meses, se implementa la terapia baja en urato (ULT por sus siglas en inglés, *Urate lowering therapy*), en la cual se administran fármacos como el alopurinol y el probenecid, que disminuyen los niveles séricos de AU ²⁸.

Un punto importante por considerar es que un tratamiento ULT, puede desencadenar episodios de inflamación, por lo que la terapia se inicia hasta que se haya terminado el ataque de gota. Adicional a ello, se administra un tratamiento profiláctico, que consiste en medicamentos para prevenir la inflamación articular y se sugiere que los ULT se prescriban de una forma escalonada, comenzando con dosis bajas hasta conseguir un control de la uricemia. Los tratamientos se siguen por 6 meses, como mínimo, pero dependerá de la evolución de cada paciente el ajuste de

las dosis y tiempo de administración. En la Tabla 1, se presentan los principales medicamentos utilizados para la gota aguda y crónica.

2.9.1 Regulación de los niveles de AU por fármacos

La enzima xantina oxidasa, es fundamental para la síntesis del AU, si ésta se bloquea, el producto final del catabolismo de purinas será la xantina y se evitará seguir acumulando AU. Los inhibidores de la xantina oxidasa (XOIs) son la primera opción de tratamiento para disminuir los niveles de AU. Los dos fármacos aprobados y utilizados a este nivel son el alopurinol y el febuxostat pero en los últimos años se ha buscado desarrollar nuevos blancos terapéuticos que combinen la inhibición de la xantina oxidasa e incrementen la función renal, un ejemplo es la pegloticasa, una uricasa porcina recombinante que debe administrarse vía intravenosa ³⁴.

Tabla 1. Medicamentos utilizados para la gota aguda, inter-crítica y crónica

| Medicamento | Etapas de la enfermedad | Mecanismo de acción | Dosis |
|---------------|-------------------------|--|--|
| Colchicina | Aguda | Inhíbe la migración de los granulocitos al sitio de inflamación inhibe la producción de IL-1 β y factores quimiotácticos, al inhibir al inflamasoma. | Media: 1 mg al primer síntoma y 1 mg adicional en 2 h Máxima: 2 mg en primeras 24 h 6 mg en 6 días |
| Indometacina | Aguda | Inhíbe la síntesis de prostaglandinas, reduce la T, es analgésico y antiinflamatorio | Media: 25 mg/día Máxima: 150 mg/día |
| Alopurinol | Inter-crítica y crónica | Reduce los niveles séricos del AU por la inhibición de la XO del metabolismo de purinas y la síntesis de novo. | Media: 50 mg/día Máxima: 900 mg/día |
| Benzbromarona | Inter-crítica y crónica | Inhíbe selectivamente a URAT1, favorece la excreción renal de ácido úrico | Media: 50 mg/día Máxima: 200 mg/día |
| Febuxostat | Crónica | Inhíbe la enzima XO del metabolismo de purinas, disminuyendo la uricemia | Media: 40 mg/día Máxima: 120 mg/día |
| Promenecid | Inter-crítica y crónica | Disminuye la reabsorción y aumenta la excreción del AU. Baja los niveles séricos de AU | Media: 250 mg/día Máxima: 1000 mg/día |

Principales medicamentos utilizados para la gota aguda, inter-crítica y crónica. Se presenta en mecanismo de acción de cada uno de ellos y la dosis recomendada. Interleucina 1 beta (IL-1 β), Temperatura (T), ácido úrico (AU), Intercambiador renal aniónico de uratos 1 (URAT1).

2.10 Asociaciones clínicas de la gota

La gota se ha asociado a otras condiciones médicas y enfermedades principalmente con la presencia de hiperuricemia, pero también se ha identificado una relación con otras enfermedades como la osteoartritis (OA), lupus, hipertensión, síndrome metabólico (SM), obesidad, enfermedades cardiovasculares y enfermedades renales.

2.10.1 Síndrome metabólico y gota

Uno de los mayores problemas de salud a nivel mundial en los adultos, es el síndrome metabólico. Es un estado protrombótico y proinflamatorio que se define como la interacción entre condiciones clínicas que involucran la obesidad (central y abdominal), dislipidemia aterogénica, que engloba la hipertrigliceridemia (>150 mg/dL), bajos niveles de HDL, incremento de lipoproteínas de baja densidad (LDL) e hipercolesterolemia (>200 mg/DL), hipertensión sistémica (presión sistólica \geq 130 mmHg o diastólica \geq 85 mmHg), resistencia a la insulina (RI) o la diabetes tipo 2. El SM se asocia con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, apnea obstructiva del sueño, enfermedad renal crónica, HU y gota ³⁵. En los estudios poblacionales longitudinales se ha demostrado que los altos valores en suero de AU, preceden a las enfermedades antes mencionadas, estableciendo una relación “dosis dependiente”, por lo tanto, a medida que aumentan los niveles de AU, el riesgo de padecer SM también aumenta ³⁶. Se ha demostrado que los pacientes con gota tienen una prevalencia más alta de SM, entre el 44% – 82%, dependiendo de la población, por ejemplo, hasta el año 2004, en la población mexicana se estimaba que un 82% de los hombres con gota padecían SM ³⁷. Por otro lado, la NHANES- 2007-2008 de EU, estimaba que el 62.8% de las personas con diagnóstico de gota presentaban SM a comparación de un 25.4% de personas sin gota³⁸.

2.10.2 Hipertensión y gota

La hipertensión se define como la elevación crónica de la presión arterial sistémica por encima de un umbral normal, para la presión sistólica ≥ 130 mmHg y para la presión diastólica ≥ 85 mmHg³⁹. Las personas con hipertensión generalmente presentan, más complicaciones metabólicas debido a una mala dieta, tabaquismo, sedentarismo que son factores de riesgo para la gota, por ello tienen el doble de probabilidades de desarrollar gota^{24, 36}.

Se sabe que los altos niveles de urato en suero favorecen a mantener la presión arterial elevada, a través de efectos directos sobre el endotelio vascular o mediante la alteración en el sistema renal. El endotelio produce óxido nítrico (NO) que viaja por el músculo liso para promover la dilatación, pero se ha demostrado que al aumentar la concentración de AU se inhibe la producción del NO en células endoteliales, además de favorecer a que el músculo liso se atrofie y no pueda relajarse. A nivel renal, se conoce que los niveles de AU aumentan la presión arterial causando lesiones tubulares renales, inflamación intersticial y la estimulación del sistema renina angiotensina⁷. El losartan es un fármaco antihipertensivo e hipouricémico que ayuda a controlar la presión y los niveles séricos de AU a diferencia de los antihipertensivos convencionales que no contribuyen a disminuir los niveles de AU³⁶.

2.10.3 Obesidad y gota

La obesidad y el sobrepeso se definen por la OMS, como la acumulación anormal o excesiva de grasa que afecta a la salud. La clasificación de la obesidad está basada en la medición del índice de masa corporal (IMC), que se define como la relación entre peso y estatura (kg/m^2), la clasificación de obesidad y sobrepeso se resume en la Tabla 2⁴⁰, es un indicador para diagnósticos clínicos y asociación de enfermedades y es influenciado por la edad, el sexo y, posiblemente, la etnicidad y aunque estas diferencias no afectan a una clasificación universal.

La obesidad es otra de las características clínicas que se asocian positivamente a la gota y el ACR ha reconocido una compleja relación entre la gota y la obesidad,

principalmente asociada a una mala dieta que además de aumentar el peso tiende a promover la hiperuricemia ⁷. Se ha observado una relación “dosis dependiente” en el incremento o ganancia de peso y el riesgo de padecer gota, también se ha visto una relación entre el peso ganado durante etapas tempranas adultas y el riesgo de gota ⁴¹, sugiriendo que existe una relación entre los niveles de de IMC y uratos.

En México la obesidad es uno de principales problemas en la población, en el 2016 de acuerdo con la Encuesta de Salud y Nutrición (ENSANUT), se reportó un 72.5% entre obesidad y sobrepeso en los adultos, lo cual nos indica alteraciones metabólicas importantes, aunque en el país no se tiene una relación entre el porcentaje de obesidad y personas con gota, algunos estudios como la NHANES (2007-2010) en EU, estiman que las personas con un IMC normal tiene una prevalencia en gota entre el 1-2%, mientras que las personas con sobrepeso alrededor del 3% y con obesidad entre el 4% y el 7% ⁴².

Tabla 2. Clasificación del peso, OMS.

| Clasificación | IMC (kg/m²) |
|----------------------|-------------------------------|
| Bajo de peso | <18.5 |
| Normopeso | 18.5 – 24.9 |
| Sobrepeso | 25.0 – 29.9 |
| Obesidad I | 30.0 – 34.9 |
| Obesidad II | 35.0 – 39.9 |
| Obesidad III | ≥40 |

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud del peso corporal en función del Índice de Masa Corporal (IMC), expresado en las unidades kg/m².

2.10.4 Hipertrigliceridemia y gota.

La hipertrigliceridemia es una condición clínica en la cual se presentan niveles arriba de 150 mg/dL de triglicéridos en ayunas⁴³. Esta condición está ligada directamente a la dieta, obesidad y consumo de alcohol, que son factores de riesgo para la gota. Se ha estimado que entre el 25% y el 60% de los pacientes con gota

presentan hipertrigliceridemia ²¹; en modelos animales con HU y falta de tratamiento para controlar el AU, se ha visto el desarrollo de hipertensión, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia a comparación de ratones tratados con alopurinol; en el 2013, el grupo de Wei-Lun Huang demostró que la obesidad, hipertrigliceridemia en hombres y mujeres pueden favorecer a la gota, incluso generar un ataque de gota con niveles de UA sérico debajo del punto de saturación (6.8 mg/dL) ^{36, 44}.

2.10.5 Resistencia a la insulina y gota

La resistencia a la insulina (células no son capaces de activar sus receptores de insulina permitiendo la entrada de glucosa a la célula) es una condición que predispone a diabetes tipo 2 y se asocia a comorbilidades como el síndrome metabólico, hipertensión, enfermedad arterial coronaria e hiperuricemia, que generalmente son originadas por obesidad y baja actividad física, factores que son de riesgo para la gota. Se ha demostrado experimentalmente que, al inducir hiper-insulinemia en personas sanas, se reduce la excreción de uratos y sodio, esto como resultado de un desbalance en el intercambio iónico a nivel renal ²¹.

2.10.6 La gota y otras enfermedades articulares

Las enfermedades reumáticas también pueden tener un efecto sobre el desarrollo de gota y viceversa; la osteoartritis (OA) es una enfermedad crónico-degenerativa también conocida como artrosis u osteoartrosis y se caracteriza por la destrucción del cartílago de articulaciones como rodilla, hombro, cadera o tobillos. Desde el punto de vista clínico, hay episodios de inflamación de la membrana sinovial, daño en meniscos, músculos, nervios y tendones. Una articulación que fue afectada por un ataque de gota es más propensa a presentar un cuadro de OA, principalmente en la articulación metatarsfalángica y que la presencia de cristales de urato produce un daño progresivo en las articulaciones y cartílago; también se ha asociado una mayor deposición de CUMs en zonas de cartílago dañado e incluso hay un estudio que describe que altos niveles de AU sinovial se asocia con la gravedad de OA ⁴⁵.

La artritis reumatoide (AR), una patología autoinmune inflamatoria que afecta principalmente a las muñecas y articulaciones de las manos, codos, hombros, rodillas. Esta enfermedad se caracteriza por inflamación articular, dolor y movimientos limitados, por lo que puede ser difícil diferenciar clínicamente a la gota y la AR sobre todo si la sintomatología se presenta en las manos. Aunque la prevalencia de presentar ambas enfermedades es baja, los estudios indican que en los últimos años (1995-2007) hay mayor incidencia de gota en pacientes con AR ⁴⁶.

La gota se relaciona con lupus solo por un estado de HU en donde el 29% de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) presentan una alta incidencia de HU, debido al daño renal como consecuencia de esta enfermedad autoinmune e incluso por algunos fármacos utilizados para el tratamiento. Cerca del 95% de los casos con lupus presenta algún tipo de artritis pero es inusual que se desarrolle gota debido factores como el sexo, ya que LES es más frecuente en mujeres, la terapia inmunosupresora que inhibe la función de las células polimorfonucleares (PMN) previenen la inflamación de un ataque gotoso o el aumento de T corporal en los pacientes ⁴⁷.

2.11 Ácido úrico

El 2,6,8-trihidroxipurina ($C_5H_4N_4O_3$), conocido como AU, es el producto final del metabolismo de purinas en humanos y primates, pero es un producto intermediario en dicha vía en otros mamíferos. La molécula es un compuesto orgánico heterocíclico con un peso molecular de 168 Da y se define como un ácido débil diprótico, cuyas constantes de disociación son $pK_{a1} \approx 5.4$ y un $pK_{a2} \approx 10.3$; bajo condiciones fisiológicas normales, a un pH de 7.4 y 37°C, se encuentra en plasma y fluidos sinoviales en su forma desprotonada, es decir como anión de urato monovalente, debido a que la forma divalente del anión es casi inexistente en nuestro cuerpo por el alto valor de pK_a y la poca variación de pH, el término de urato y ácido úrico se utiliza de forma indistinta para referirse a la reserva total de AU y urato, en orina debido al pH la forma predominante es el AU ⁴⁸.

El intervalo normal de referencia del ácido úrico sérico es de 1.5 a 6.0 mg/dL en las mujeres y de 2.5 a 7.0 mg/dL en los hombres. El límite de solubilidad en sangre es de 6.8 mg/dL, cuando la concentración de AU rebasa este límite y en conjunto con otros factores fisicoquímicos se comienza con la deposición de CUMs.

2.11.1 Ácido úrico como agente antioxidante y oxidante

Se ha propuesto que la pérdida de la uricasa en humanos y el incremento de los niveles ácido úrico sérico confiere una ventaja evolutiva, debido a que el AU posee una capacidad antioxidante capaz de atrapar una gran cantidad de radicales libres, pero también se sabe que posee una capacidad pro-oxidante la cual se ha asociado a diversas patologías, por lo tanto, se ha reconocido que el AU tiene un papel dual y que es determinado por la interrelación con algunos factores pero no se ha comprendido del todo ⁴⁹.

El ácido úrico presenta una actividad antioxidante en plasma que protege a las células de estrés oxidativo debido a que tiene la capacidad de secuestrar al radical peroxilo (RO_2), a los radicales hidroxilos (OH) ⁵⁰, y al oxígeno y tiene la capacidad de actuar como donador de electrones. Previene la peroxidación de lípidos y proteínas e inactiva a la tetrahidrobiopterina, que favorece a la eliminación de radicales libres y quelación de iones metálicos como como hierro y cobre ⁴⁹. Este efecto ocurre de manera natural, es decir con niveles normales de uricemia, por ejemplo, el AU ayuda a mantener la presión sanguínea cuando se mantiene una dieta baja en sal ⁵¹, otro ejemplo es en la práctica del ejercicio intenso en donde se genera en el músculo ROS y AU, que tiene la función local de antioxidante para evitar un daño oxidativo. Por otro lado, los efectos pro-oxidantes del AU han sido asociados a patologías, por ejemplo, estudios *in vivo* con animales con hiperuricemia han desarrollado hipertensión y niveles más altos de estrés oxidativo determinando una correlación de marcadores de estrés oxidativo y niveles de ácido úrico. Otro caso es en cultivos de adipocitos los cuales son estimulados con AU, comprobando que incrementa la actividad de la NADPH oxidasa y producción de ROS en los adipocitos por la vía de renina

angiotensina. Un punto interesante es que el estrés oxidativo que se induce por HU en el tejido adiposo está asociado con la resistencia a la insulina y las enfermedades cardiovasculares ⁴⁹. En contraste un estudio del 2014 sugiere que los niveles de AU en plasma son altos en personas obesas y con síndrome metabólico debido a que es un mecanismo de defensa para el estrés oxidante producido en estos escenarios ⁵². Lo cierto es que aún no se conoce por completo el mecanismo de dualidad entre el ácido úrico y su función/relación antioxidante y prooxidante.

2.11.2 Cristales de urato monosódico (CUMs)

En un estado cristalino, el urato se encuentra en su forma protonada o en forma de sal cuando está desprotonado. Los depósitos de cristales característicos de la gota son formados por urato monosódico monohidratado ($\text{NaC}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) y se distinguen por tener caras en tres ejes desiguales sin ser perpendiculares entre ellos, a esta estructura se le conoce como triclinica y al microscopio se observan en forma de aguja; se forma por aniones de urato unidos por hidrógeno (H_2) que se coordinan a través de los iones de sodio, que se encuentran unidos mediante el anillo de purina, esta estructura se repite formando laminillas apiladas, quedando expuesto en la superficie átomos de O_2 e H_2 . ³.

2.11.3 Proceso y factores que contribuyen a la cristalización.

La formación de los cristales de urato comienza con la sobresaturación del AU seguido del proceso de nucleación, que consiste en la agrupación de moléculas dispersas de AU para generar núcleos del cristal. La nucleación puede darse en ausencia de un cristal (nucleación homogénea) o sobre otro cristal (nucleación heterogénea, con bajos niveles de sobresaturación). Una vez establecida la estructura primaria del cristal, se da el crecimiento de este sobre todo en los extremos longitudinales, que dará la característica larga y estrecha de los CUMs ³. Uno de los factores físicos que influye en la formación de los cristales es la temperatura, que juega un papel importante en la solubilidad, una T de 35°C es suficiente para bajar el punto de la solubilidad de urato de 6.8 mg/dL a 6.0 mg/dL, esto ayudaría a entender porque una zona de baja T como la articulación metatarsofalángica, con baja perfusión es de

las primeras en presentar un ataque de gota ⁵³. Otro de los factores que contribuye es el pH, en un ambiente más ácido el proceso de nucleación se acelera, una causa de la disminución los niveles de pH es el aumento de los niveles de Ca^{2+} , insuficiencia respiratoria, consumo de alcohol, ejercicio intenso ⁵⁴. Además del calcio, otros cationes como el K^+ , Mg^{2+} , NH_4^+ , reducen la solubilidad del urato e influyen en las variaciones de pH ⁵⁵.

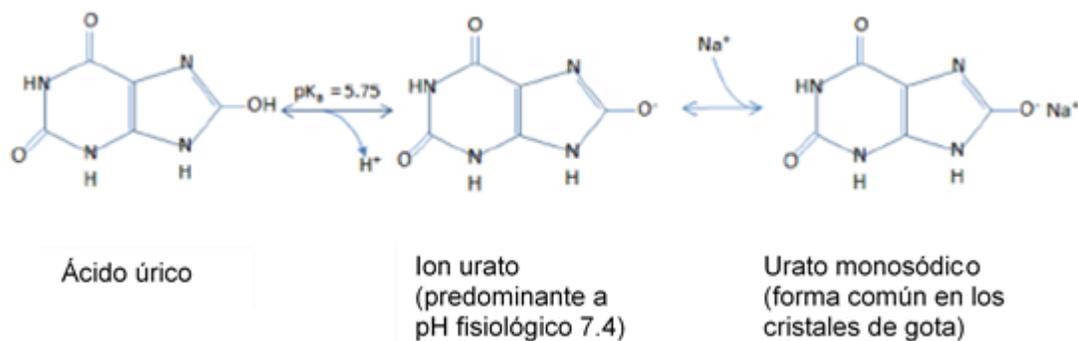


Figura 1. Cristalización del urato monosódico. Modificada de The Crystallization of Monosodium Urate³.

2.12 Inflamación en gota

Los ataques de gota son consecuencia de una reacción inflamatoria aguda como respuesta del sistema inmune innato a los depósitos articulares de cristales de urato monosódico. En los últimos años, los avances en biología molecular han permitido comprender más del microambiente inflamatorio en gota; la activación de vías de inflamación debido al reconocimiento de los CUMs por receptores tipo Toll (TLR), la fagocitosis de CUMs y otras moléculas implicadas en la activación de vías alternas de inflamación ocasionadas por los cristales de uratos. Se ha sugerido recientemente que altos niveles de AU también generan efectos inflamatorios, pero aún no se conoce por completo las vías de activación ⁵⁶.

2.12.1 Activación de células vía TLR's

Los CUMs son moléculas asociadas a daño (DAMPs), capaces de activar a células de la respuesta inmune innata como los macrófagos o monocitos a través del reconocimiento por receptores tipo toll (TLRs) que estimulan la quimiotaxis, la activación de las vías del factor nuclear kappa B (NF- κ B) y la proteína cinasa activada

por mitógeno (MAPK), la liberación de citocinas proinflamatorias como la Interleucina 1-beta (IL-1 β) que se libera tras la activación del inflamasoma ⁵⁶. En modelos murinos y ensayos *in vitro* se ha demostrado que TLR2 y TLR4 son receptores que participan en el reconocimiento de los CUMs durante un ataque de gota. Los modelos deficientes de estos receptores disminuyen la producción de IL1 β y la infiltración de neutrófilos en la articulación del ratón tras exponerlos a concentraciones de CUMs ⁵⁷, sin embargo, estos receptores no tienen la capacidad directa de reconocer a los CUMs, necesitan de la interacción con CD14, una molécula implicada en la amplificación de la señal de daño, ya que los ratones deficientes de CD14 producen menos IL1 β y se anula la respuesta de los neutrófilos ⁵⁸. Chen et al. (62) estudiaron en murinos la proteína adaptadora de la respuesta primaria de diferenciación mieloide (MyD88) y encontraron que promueve la fagocitosis del cristal y puede participar en la activación de la cascada de señalización para la síntesis de IL1 β , ya que los ratones deficientes de MyD88 reducen la producción de citocinas proinflamatorias y la baja acumulación de neutrófilos, este efecto se ve mayormente disminuido cuando falta la interacción TLR2 o TLR4 con MyD88 ⁵⁹, concluyendo que una vía de reconocimiento de los CUMs se debe a la interacción de TLR2/TLR4 con CD14-MyD88. La activación de la vía de TLR dependiente de MyD88 involucra la activación de las cinasas de IRAK, esto favorece a la activación de la ligasa E3 que regula a receptor asociado al factor de necrosis tumoral (TRAF6). A su vez, TRAF6 se autoubiquitina y permite la activación de la proteína cinasa 7 activada por mitógeno (TAK1) que ayuda a la actividad del complejo cinasa (IKK) que fosforila a inhibidor del factor nuclear kappa-B cinasa subunidad α (IKB α) y como consecuencia su degradación, liberando a NF- κ B para su translocación al núcleo, resultando en la activación de la transcripción de genes de citocinas inflamatorias como TNF α , IL1 β , e IL6, entre otros ⁶⁰. Además de esta vía de señalización, en otros estudios se ha descrito que los CUMS pueden activar a la tirosincinasas de la familia Src y Syt., además de activar a la cinasa ERK1/2, p38 y JNK que participan en la vía de MAPK, favoreciendo a la activación de NF- κ B para la producción de mediadores proinflamatorios ⁶¹.

2.12.2 Fagocitosis de cristales de urato

La fagocitosis es mecanismo específico de endocitosis por el cual las células como macrófagos, neutrófilos y células dendríticas inmaduras internalizan materia sólida y patógenos microbianos, siendo un importante conector entre la respuesta inmune innata y la adaptativa. La interacción de los CUMs con TLR2-TLR4 /CD14 en monocitos y macrófagos residentes de la articulación promueve el proceso de fagocitosis dependiente de la señal de MyD88 para iniciar la cascada inflamatoria en gota. MyD88 activa a NF- κ B, generando mediadores proinflamatorios. Por otro lado, los cristales fagocitados generan el ensamblaje intracelular de la proteína criopirina (NALP3) del inflamasoma que responderá activando a la caspasa-1 y la síntesis de pro-IL1 β ⁶². Además de este mecanismo de la fagocitosis dependiente de la vía de reconocimiento de TLRs, se ha propuesto que el reconocimiento de los CUMs puede ser directamente por afinidad de componentes membranales (colesterol) en los macrófagos residentes, generando una activación citosólica que desencadena las vías de inflamación, la activación de la fosfoinositol 3-cinasa (PI3K) y la cinasa Syk (cinasa hematopoyética) asociada a la fagocitosis en células dendríticas⁶³.

La fagocitosis frustrada es otro de los mecanismos que se proponen como respuesta de las células dendríticas ante los CUMs, sucede cuando los macrófagos o neutrófilos son incapaces de fagocitar al cristal y es originado por la unión de los cristales de urato a la superficie celular, lo que genera flujo de potasio, liberación de catepsina B debido al daño de fagolisosomas y la producción de especies reactivas de ROS que a su vez promueven la liberación de la proteína de interacción de tioredoxina (TXNIP), la cual se une a NLRP3 para iniciar el ensamblaje del inflamasoma ⁶⁴. Es importante resaltar que los productos generados de la cascada inflamatoria por fagocitosis como IL1 β , TNF α , IL6 e IL8 que ayudan al reclutamiento de neutrófilos y monocitos al sitio de inflamación, también se liberan señales de estrés celular que favorecen proceso inflamatorio no solo en células hematopoyéticas también en células como sinovios y células del endotelio vascular.

2.12.3 Activación del inflamasoma NLRP3 por CUMs en gota

El inflamasoma es un complejo multiproteico citoplasmático que se caracteriza por participar en la regulación de la inmunidad innata, responde a patrones moléculas asociados a patógenos (PAMPs) y DAMPs activando caspasas inflamatorias. Los inflamasomas están formados por una proteína central de la familia del receptor tipo NOD con un dominio de pirina (NLRP), una proteína adaptadora (ASC) y una proteína efectora (caspasa inflamatoria). Se reconocen 3 tipos de inflamasomas de la familia NLRP que son NLRP1, NLRP3, NLRC4^{64a} pero en modelos murinos se ha demostrado que el reconocimiento de CUMs en gota se realiza específicamente por la activación del inflamasoma NLRP3 que se forma por un dominio C terminal- LRR, un dominio central de unión de nucleótidos- NACHT, dominio N- terminal de pirina (PYD), en ratones con macrófagos deficientes de componentes de esta multiproteína fueron incapaces de activar la síntesis de IL1 β , además de disminuir la migración de neutrófilos en la zona de daño, en comparación con los ratones con el inflamasoma completo⁶⁵ con dominio de pirina - reclutamiento de caspasa (PYD-CARD).

En condiciones no inflamatorias o de estrés oxidante celular se inhibe NLRP3 debido a que interactúan entre si los dominios de NACTH y LRR pero cuando hay presencia de un PAMP o DAMP, como los CUMS, estos son reconocidos e inducen el ensamblaje del inflamasoma NLRP3, ocasionando que los dominios queden expuestos y sensibles a la oligomerización de NLRP3, favoreciendo al reclutamiento de la proteína ASC (formada por los dominios PYD y CARD), que a su vez interaccionaran con la proteína efectora pro caspasa 1. En su forma activa como caspasa 1, realiza la escisión de la pro- IL1 β , pro-IL18 (transcritas de una manera dependiente de NF- κ B siguiendo la estimulación de TLR) para convertirlas en su forma de citocinas proinflamatorias IL1 β e IL18 que serán liberadas para el reclutamiento y la activación de los leucocitos en la articulación amplificando así la cascada inflamatoria.^{64b} Otro de los factores que ayuda a la activación del inflamasoma son el desequilibrio en el flujo de potasio generado por la interacción de los CUMs en la superficie celular y las especies reactivas de oxígeno producidas por la fagocitosis frustrada de los CUMS^{64b, 65}.

2.12.4 Transmigración leucocitaria a través del endotelio vascular

El reclutamiento de las células que participan en los episodios de inflamación aguda es posible debido a la activación de las células endoteliales vasculares. Esta activación favorece la vasodilatación y aumento de flujo sanguíneo que permitirá el reclutamiento de leucocitos en la zona de daño. Por lo tanto, el microambiente celular tiene un papel importante en la activación celular del endotelio. Desde el año 1997 se han realizado estudios en modelos murinos y porcinos que demuestran que la exposición de CUMs en las articulaciones induce la expresión de las moléculas solubles de adhesión endoteliales como selectina E, molécula de adhesión intercelular (ICAM-1), moléculas de adhesión vasculares (VCAM-1) e inicia el reclutamiento de neutrófilos desde la primera hora de exposición y bajando durante las 24 horas siguientes con la disminución del eritema provocado. En conjunto con este incremento de expresión se observó un incremento en el $TNF\alpha$ e $IL1\beta$ que favorecen al reclutamiento de neutrófilos.

2.12.5 Activación del sistema complemento

La activación del sistema complemento está asociada con periodos agudos o crónicos de inflamación. En gota además de una activación de vías de señalización para $NF\kappa B$ y del inflammasoma, se ha propuesto que también podría existir una activación del complemento. Se conocen 3 vías de activación del complemento: clásica, alternativa o no clásica y por vía de la lectina; la primera vía corresponde al sistema inmune adaptativo debido a que requiere de una interacción anticuerpo – antígeno para su activación, las otras 2 vías son del sistema inmune innato. La vía clásica del complemento inicia con la interacción de un anticuerpo con un antígeno (Ab-Ag) que a su vez se une por medio de las cadenas pesadas a la proteína C1q, la cual producirá la actividad enzimática de la C1r que a su vez ocasionará la activación de C1s. Esta proteína escinde a C4, formando C4b que se unirá al Ab-Ag o a una superficie celular adyacente. Posterior a eso, C2 se unirá a C4b y se escinde por C1s, formando el complejo C4b2a, dando origen a la convertasa de la vía clásica, que será clave para la escisión de C3 para formar el complejo C4b2a3b que fragmentará a C5

en C5a y C5b. C5b se quedará unido a las proteínas del complemento en la superficie celular e interactuará con C6, C7 y C8, como consecuencia se dará la lisis celular debido a la formación de poros que permiten la liberación de H₂O y de iones de la célula. Por otro lado, C5a se libera y tiene algunos efectos biológicos que mantienen la respuesta inmune activa. Por ejemplo, favorece la desgranulación en mastocitos, libera mediadores como la histamina, permite la adhesión firme de células al endotelio por medio de la expresión de la selectina P, para los neutrófilos y mantiene la inflamación en el lugar de la activación del complemento ⁶⁶. A diferencia de la vía clásica, la vía alternativa no necesita de una interacción Ab -Ag pero si requiere de la presencia de un agente extraño para aumentar la escisión de C3 y permitir que el enlace tioéster reactivo de C3b se ancle a la superficie celular, en conjunto con el factor B. Después de esto, el factor B es capaz de escindir el factor D para formar el complejo C3bBb que da lugar a una convertasa C3. A partir de este paso, la vía clásica y alternativa siguen los mismos pasos para lograr la activación del complemento. Entre 1979 y 1983 se reportaba la presencia de componentes del complemento en el líquido sinovial de pacientes con gota aguda y que la activación de este sistema podía ser por la vía clásica o no clásica ⁶⁷. En este caso, los CUMs son capaces de activar la vía clásica sin la presencia de un antígeno. En modelos animales como conejos con artritis gotosa inducida también se había comprobado que hay quimiotaxis de neutrófilos debido a la activación del complemento. Un estudio realizado por Ling-Ling et.al. en el 2002 ⁶⁸ demuestra de manera in vitro que la exposición de monocitos humanos con CUMs, induce el incremento de C5a en plasma, la expresión de pro-IL-1 β e IL-1 β .

2.12.6 Resolución de la respuesta inmune innata en gota

La resolución del ataque agudo de gota puede deberse a la interacción de tres mecanismos en el sitio de inflamación. El primer mecanismo que se sugiere es la liberación de TGFB1 de las células mononucleares (MN) para controlar la producción de citocinas como IL1 β . En un estudio realizado por Fava R, se expusieron cristales de uratos monosódico a macrófagos de sangre periférica y se determinó que la producción de TGFB1 aumentaba conforme disminuía la liberación de IL1 β y la expresión de IL1 β . Otro estudio reporta que la población masculina Taiwanesa con el

polimorfismo [869 T/C] en TGFB1 se asocia con los pacientes con mayor número de tofos y estado avanzado de la enfermedad ⁶⁹. Otra de las posibles funciones de los macrófagos durante la resolución del ataque de gota es fagocitar a los neutrófilos que previamente fueron activados. Al fagocitar a estas células, también se producen altos niveles de TGFB1, lo que disminuye la síntesis de IL1 β . El último mecanismo propuesto es el enmascaramiento del CUM por apolipoproteínas como ApoB y ApoE, que ayudan a que no sea reconocido para activar el sistema complemento y se inicie una respuesta inmune ⁶².

2.12.7 Otras moléculas inflamatorias asociadas a gota

Existen moléculas de inflamación que han sido asociadas en los últimos años a ataques agudos de gota, entre ellas destacan S100, HMGB1 y ALPK1.

S100 engloba a una familia de 25 proteínas de unión a calcio citosólico. La mayoría de los genes de la familia de S100 están localizados en el cromosoma 1q21 y varían estructuralmente entre el 22% y el 57%. Estas variaciones contribuyen a la diversidad de funciones que pueden ser intracelulares y extracelulares, participan en procesos como apoptosis, migración, proliferación, diferenciación, metabolismo energético e inflamación. La expresión del grupo de las S100 contribuye a mantener la homeostasis celular en los procesos inflamatorios y depende de microambiente celular, se ha demostrado que tiene una regulación epigénética por metilación y por miRNAs, resultando en una expresión tejido-específica. Por ejemplo, S100A8 y S100A9, esta sobre-expresada en condiciones de estrés y se favorece por citocinas específicas y factores de crecimiento ⁷⁰. Las S100 también participan en el reconocimiento de los DAMPs. Ryckman et al. (77) demostraron que al exponer a neutrófilos a diversas concentraciones de CUMs se incrementa las proteínas S100A8 y S100A9. Se propone que este incremento proteico ocurre por la interacción con el CD16 y Mac1 y se reduce con la presencia de citocalasina B, que impide el contacto con los CUMs ⁷¹.

El grupo de alta movilidad 1 (HMGB1), es una proteína nuclear que se localiza en el cromosoma 13q12 y está altamente conservada. Esta proteína se encuentra en el citoplasma o de forma extracelular. Participa en procesos de transcripción, reparación de DNA, diferenciación; en el citoplasma regula procesos celulares como la autofagia y apoptosis. Cuando incrementa sus niveles en fluidos extracelulares, participa en procesos inflamatorios no infecciosos, debido a que interactúa con receptores TLRs, con α quimiocinas (CXCR), integrinas y el receptor de compuestos de glicosilación avanzada (RAGE), favoreciendo la activación de la vía de NF- κ B. Se ha estudiado el papel de HMGB1 en enfermedades renales, diabetes, lupus y se cree participa en los ataques agudos de gota ⁷². Un estudio publicado en el 2012 reporta que en células HUVEC expuestas a AU soluble se incrementa la expresión de HMGB1, generando la activación de la vía de NF- κ B, liberando citocinas proinflamatorias debida a la previa interacción con TLR4 ⁷³. Otro estudio publicado por Wei Cai et al. (80), confirma que en cultivos de células HUVEC, altas concentraciones (20 mg/dL) ácido úrico induce la sobreexpresión de HMGB1 y RAGE, activando la vía de inflamación de NF- κ B como previamente se había descrito ⁷⁴.

La última proteína que se sugiere podría tener un papel en el proceso de inflamación en gota es la alfa cinasa 1 (ALPK1), una proteína cinasa que se localiza en el locus del cromosoma 4q21-23 ⁷⁵, tiene una masa molecular de 138,861 Da y un tamaño de 1,244 aminoácidos. En el año 2005, un estudio de Heine et. al (82), propuso que ALPK1 participa en el transporte de membrana apical, demostrando que en células epiteliales aumenta la expresión de esta proteína durante los procesos de diferenciación celular, en donde participa en la fosforilación de la miosina, sugiriendo que podría regular diversos procesos en donde haya un intercambio de moléculas a través de vesículas ⁷⁶. En el 2011, un estudio realizado por Wang, et al. (83), analizó mediante micro-arreglos y qPCR las muestras células blancas de sangre periférica de pacientes con gota y voluntarios sanos, encontrando una expresión significativa entre ellos. Además, en experimentos *in vitro*, demostraron que la exposición de células THP1 con cristales de urato monosódico aumenta los niveles de expresión de mRNA y niveles de proteína de ALPK1, y de citocinas proinflamatorias. Se

propone que este aumento en moléculas inflamatorias sea consecuencia de la fosforilación de ERK1/2 y p38 por ALPK1, lo cual favorecería a los ataques de gota ⁷⁷. En el trabajo de investigación de Chin-Pin Lee et al. (84), se sugiere que en células THP1, la presencia de CUMs favorece a la activación de ALPK1 que fosforila a la miosina IIA, permitiendo la secreción de TNF α ⁷⁸. Un estudio del 2016 propone que ALPK1 además de participar en el proceso de inflamación de la gota también podría estar regulando de manera negativa la expresión de URAT1. En modelos murinos demuestran que la sobreexpresión de ALPK1 está asociada a la baja expresión proteica de URAT1 ⁷⁹.

2.13 Bioquímica de las purinas

Las purinas son compuestos orgánicos aromáticos heterocíclicos. Los anillos de purina (7(9)-H-imidazol (4,5-d) pirimidina) se definen estructuralmente como la unión de un anillo de imidazol y una pirimidina, mediante los carbonos 4 y 5 (figura 2). Estos anillos son la base de otras moléculas como la adenina (A) y la guanina (G) que son parte estructural del ADN; otro ejemplo son la hipoxantina, xantina que son claves en la síntesis del ácido úrico y en el desarrollo de la gota, incluso han sido estudiadas para el desarrollo de análogos de purinas, como el alopurinol, que sirven como estrategias terapéuticas para la hiperuricemia y la gota.

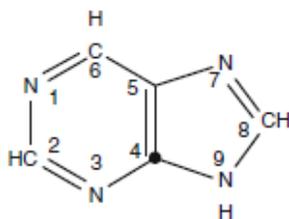


Figura 2. Anillo de purina. Modificado de Newcombe E.S. Gout ⁸⁰.

Existen fuentes exógenas y endógenas que aportan purinas, lo que favorece a la síntesis de ácido úrico, principalmente se reconocen la dieta, la renovación de tejidos y la biosíntesis de nucleótidos *de novo*.

2.13.1 Degradación de nucleótidos

La renovación tisular consiste en la lisis de células y tejidos para posteriormente renovarlos. Durante este proceso ocurre el catabolismo de purinas que dan como producto el ácido úrico. La degradación de los ácidos nucleicos, DNA y RNA, es de los principales procesos productores de AU; esto ocurre debido a que endonucleasas y exonucleasas se encargan de hidrolizar los enlaces medios y terminales de los polinucleótidos, originando nucleótidos, los cuales se forman de una base púrica (A o G) más un azúcar (ribosa o desoxirribosa) y un fosfato. En la figura 3, se esquematiza la ruta de degradación de la adenina y la guanina. El primer paso para la degradación del DNA o RNA es llevarlos a una forma menos compleja mediante la hidrólisis por medio de una desoxirribonucleasa o ribonucleasa y fosfodiesterasas para la formación de 5' nucleótidos. Se puede distinguir que los ácidos nucleicos con adenina, dan origen al ácido adenílico el cual se desamina con una deaminasa, formando ácido inosínico que se convierte en inosina mediante una nucleotidasa, posteriormente por una purina nucleósido fosforilasa la inosina pasa a hipoxantina, una vez formada la xantina oxidasa la oxida a xantina y por último se oxida a ácido úrico; Por otro lado, los ácidos nucleicos con guanina, generan ácido guanílico que mediante la 5' nucleotidasa se convierte en guanosina y mediante una nucleósido fosforilasa en guanina, intermediario que se desamina para pasar a xantina, la xantina será oxidada al ácido úrico como producto final.

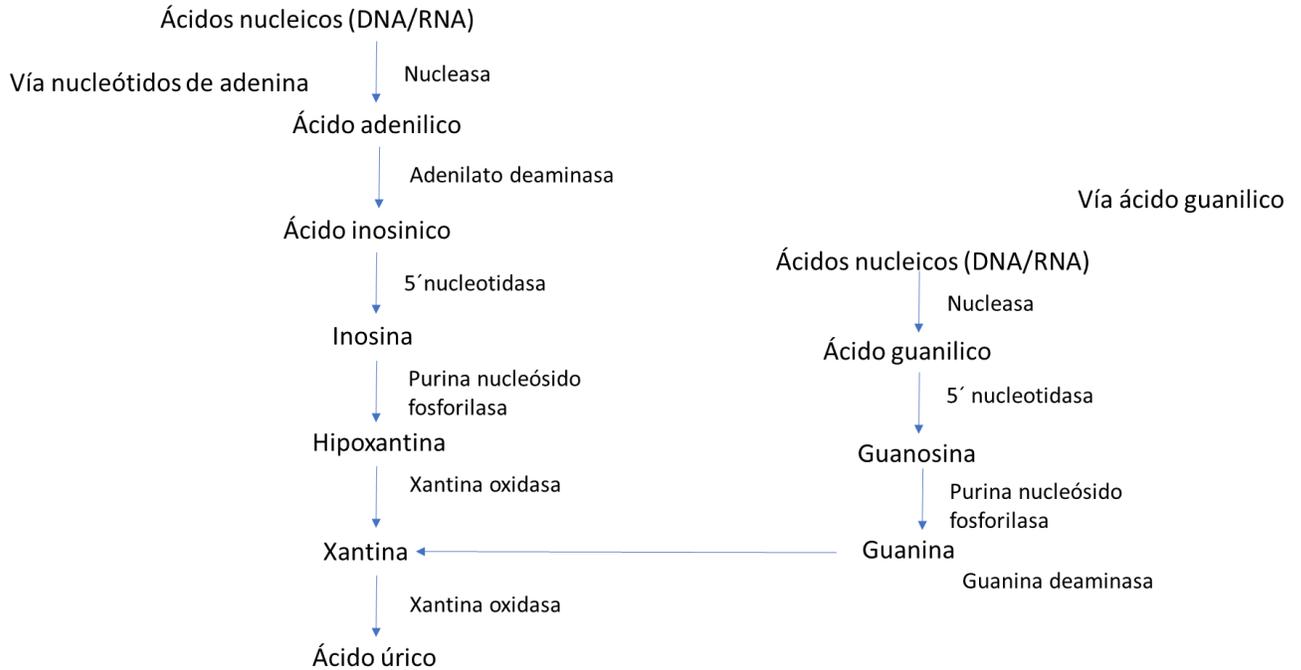


Figura 3. Vía de degradación de nucleótidos. Modificado de Newcombe E.S. Gout ⁸⁰

2.13.2 Catabolismo de purinas

El catabolismo de purinas en humanos toma de sustrato inicial a la adenosina monofosfato (AMP) transformándola a inosina mediante una reacción de desaminación para formar inosina monofosfato (IMP) que tras sufrir una desfosforilación se convierte a inosina o bien, el AMP puede primero desfosforilarse y luego desaminarse para generar la inosina; otro sustrato para la vía catabólica de las purinas es la guanina monofosfato (GMP) que por una nucleotidasa pasa a guanosina. Por medio de la purina nucleósido fosforilasa (PNP), los nucleósidos, inosina y guanosina generados se transforman a bases puricas hipoxantina y guanina. La hipoxantina, será oxidada a xantina por la xantina oxidasa, mientras que la guanina se desamina para la formación de xantina y de esta manera oxidarse nuevamente por la xantina oxidasa para crear el producto final, el ácido úrico. Los humanos somos incapaces de oxidar el ácido úrico a un producto más soluble, como la alantoina que en otras especies aún puede pasar por dos reacciones más para llegar al producto final de urea ⁸¹.

En la figura 4, se muestra el resumen de la vía de degradación y de síntesis de las purinas y del ácido úrico.

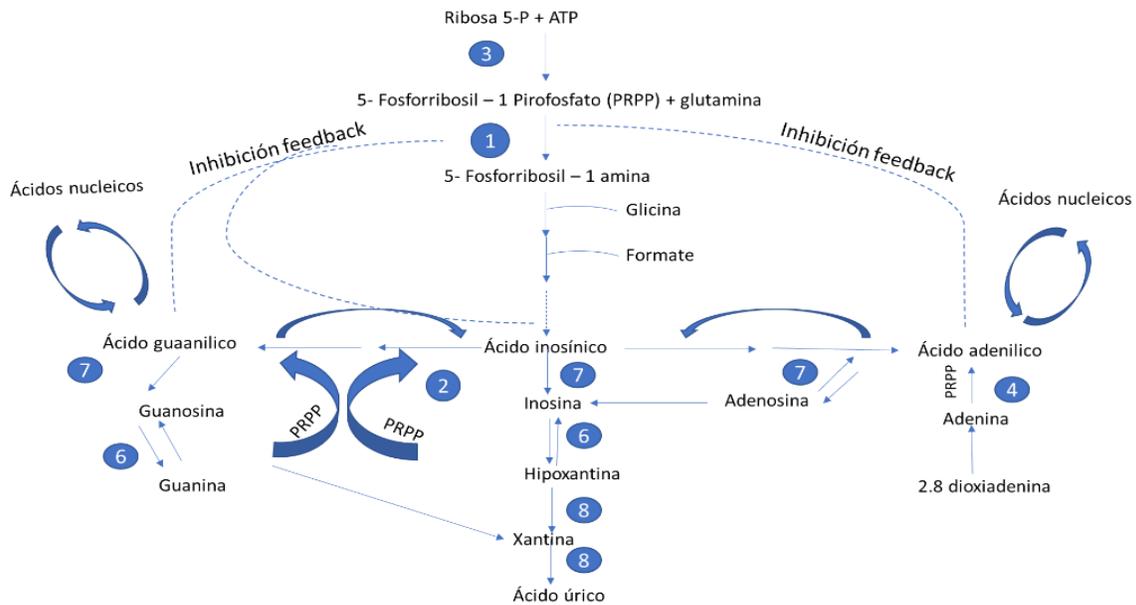


Figura 4. Vías de degradación y síntesis de purinas y ácido úrico. Modificado de Newcombe E.S. Gout ⁸⁰.

2.13.3 Biosíntesis de purinas

En humanos el producto final del metabolismo de purinas es el ácido úrico, por lo que los niveles de séricos de AU dependen de los niveles de purinas, metabólicamente es la relación entre la biosíntesis de novo, la degradación, excreción e ingesta de purinas, recordando las purinas son de dos fuentes exógenas (dieta) y endógenas (se lleva a cabo en el hígado, intestinos, músculos, endotelio vascular). La producción y el catabolismo de purinas genera entre 300 y 400 mg por día de metabolitos ⁸². La producción endógena del AU corresponde a 2/3 del AU total y la dieta aporta el resto. Otro punto de regulación en los niveles de AU es la excreción urinaria del mismo (Figura 5).

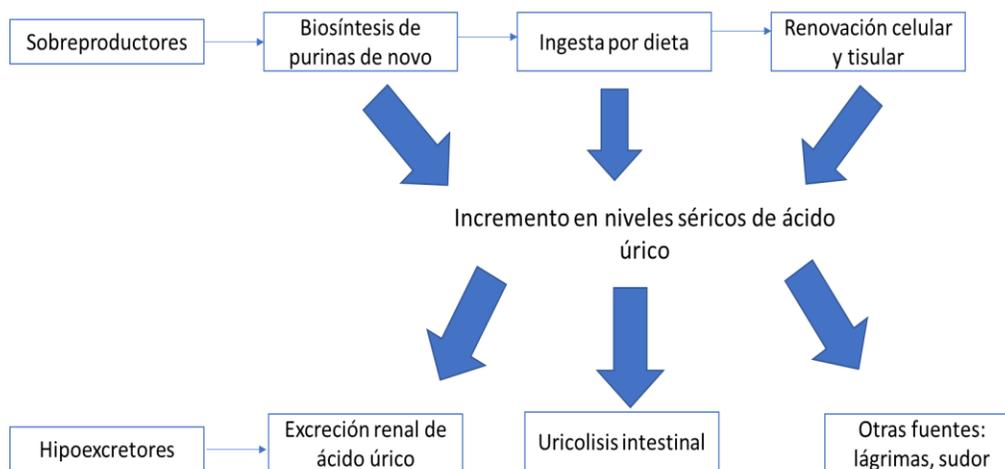


Figura 5. Niveles de ácido úrico. Modificado de **Resumen**

La gota es un tipo de artritis que ha incrementado en el mundo debido a factores ambientales y genéticos que la asocian a un estado metabólico alterado. En nuestro país la obesidad, sobrepeso, diabetes y síndrome metabólico han aumentado en niños y población adulta en los últimos años al grado de considerarse la obesidad una alarma epidemiológica. La hiperuricemia (HU) se relaciona junto a los triglicéridos altos, sobrepeso, y lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajas como factores de riesgo para gota. Esta enfermedad está caracterizada por un proceso inflamatorio inducido por el depósito de cristales de urato monosódico (CUMs) en las articulaciones. El reconocimiento de estos cristales se lleva a cabo principalmente por macrófagos y neutrófilos en la articulación activando la inmunidad innata. Sin embargo, los altos niveles de ácido úrico (AU) en etapas inter-críticas podrían activar la expresión de genes de inflamación y transportadores de uratos en otros tipos celulares como monocitos y linfocitos de sangre periférica. El análisis de la expresión génica para los transportadores de uratos SLC22A12, SLC2A9, SLC22A3, ABCG2 y moléculas de inflamación ALPK1, IL1 β , TLR4 en células mononucleares de sangre periférica, nos permitió conocer si existen cambios en la expresión de estos genes entre pacientes con gota inter-crítica y controles sin HU. Se evaluó el estado metabólico de los pacientes en suero al momento del estudio. El análisis de expresión se realizó con la técnica de reacción cuantitativa de cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-qPCR) a partir de ácido ribonucleico (RNA), empleando oligos

específicos. En este estudio se compararon a 24 pacientes y 26 controles. Se encontró que la expresión de ABCG2 fue mayor en los pacientes y que la expresión de OCT3 fue mayor en controles y pacientes con sobrepeso comparado con los voluntarios con normopeso. La expresión de ALPK1 fue mayor entre pacientes y controles mientras que la expresión de TLR4 e IL1 β no fue diferente. Los pacientes tuvieron una media más alta en los niveles de AU, triglicéridos, peso, edad e hipertensión, pero niveles más bajos de HDL comparado con los controles. Los pacientes con gota inter-crítica mantienen en su mayoría alteraciones metabólicas aún en tratamiento que junto con la sobreexpresión de ABCG2 y ALPK1 podrían favorecer a un nuevo ataque de gota.

*Palabras clave: gota inter-crítica, células mononucleares, ALPK1, ABCG2, Ácido úrico, HDL*se Newcombe E.S. Gout⁸⁰.

2.13.4 Mecanismos de hiperuricemia y la gota

Existen alteraciones en la biosíntesis *de novo* purinas, en la vía del recambio de nucleótidos de purinas y en la excreción del AU lo que genera un aumento en los niveles séricos de AU, que llevan a un estado de HU el cual favorece a la gota.

2.13.5 Relación enzimática entre la PRPS y la HGPRTasa

En humanos una de las principales causas de HU es el incremento en la biosíntesis de ácido úrico, entre el 5%-10% de los pacientes con gota primaria presentan un incremento en la sobreproducción de AU debido a la alteración de 2 enzimas importantes en la vía de las purinas, la PRPP sintetasa y HGPRTasa. En el primer caso, un aumento de la actividad de la PRPPs causa una sobreproducción de PRPP, sustrato clave para el inicio de la biosíntesis de purinas, como consecuencia se incrementarán todos los intermediarios de la vía hasta llegar al producto final, el AU. Otra de las formas en las que se ve incrementada el PRPP es mediante una deficiencia de la enzima HRPTasa, que ocasiona una disminución en el reciclaje de la hipoxantina, ocasionando que se incremente la hipoxantina y sea oxidada por la xantina oxidasa convirtiéndose en AU.

2.14 Eliminación del ácido úrico

En los humanos la eliminación del AU ocurre principalmente a nivel renal (2/3 del AU total) y en el intestino (aproximadamente 1/3 del AU), gracias a la acción de las bacterias que catabolizan el AU en dióxido de carbono y amoníaco que se elimina como aire intestinal o se excreta por la orina, pero también participa la eliminación a través de la saliva, lágrimas y la transpiración. La eliminación del ácido úrico en conjunto con la correcta producción de este metabolito es clave para mantener la homeostasis de los niveles de AU.

2.14.1 Depuración renal del ácido úrico

La depuración renal del AU está determinado por la cantidad de urato filtrado por el glomérulo, mientras mayor sea la depuración renal mayor será la eliminación de dicha sustancia en el plasma ⁸³.

La depuración del AU se realiza en el túbulo proximal del riñón y el proceso consta de cuatro pasos: la filtración glomerular, reabsorción del urato filtrado, secreción y reabsorción post-secretoria (figura 5). El primer paso es la filtración del AU total en el glomérulo, el 100% del filtrado pasa al túbulo proximal en el segmento S1, en donde es reabsorbido entre el 98 y el 100%, mientras que el 0-2% del AU permanece en la luz tubular. La siguiente fase es la secreción en el segmento S2 del túbulo proximal de un 50% AU que fue reabsorbido en la primera etapa. Seguido de esto, sucede una reabsorción post-secretoria del 80 al 90% del AU en la parte más distal del túbulo proximal, por lo que solo entre un 10 y 20% del AU filtrado se desecha en la orina ⁸¹. Uno de los principales puntos de regulación se encuentra en el segmento S2, ya que se encuentran expresados transportadores de uratos URAT1, GLUT9, ABCG2, OAT1 que ayudan a la reabsorción de AU pero existen algunas moléculas como el β -hidroxibutirato, lactato, acetoacetato que inhiben la excreción del AU ⁸⁴.

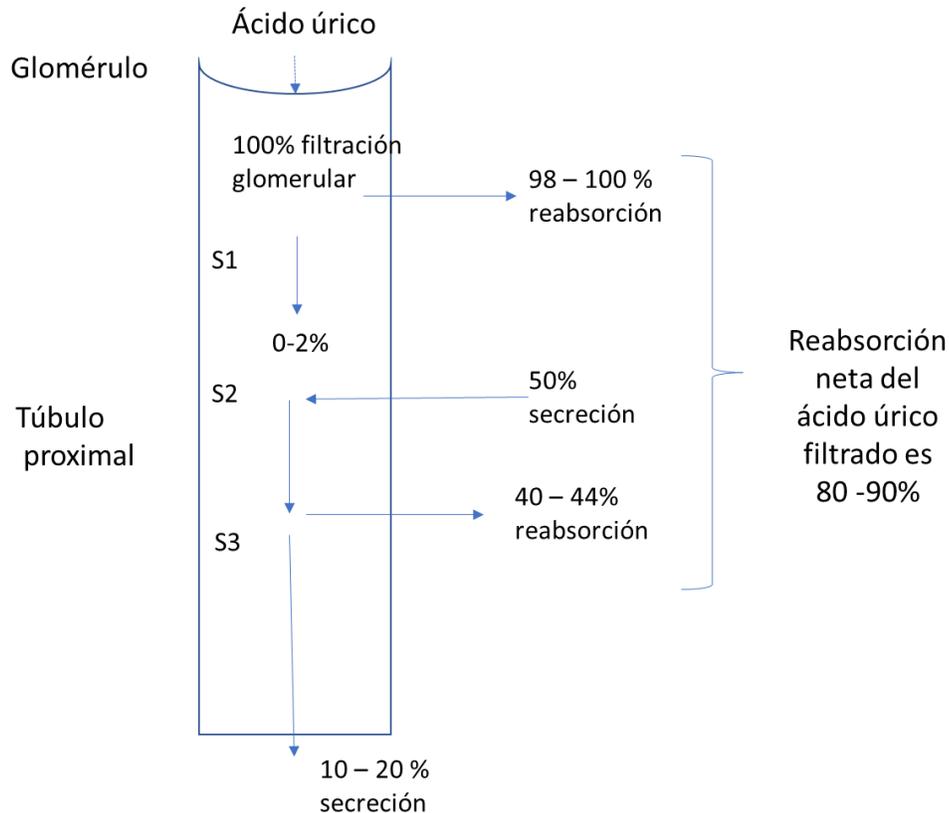


Figura 6. Depuración renal. Modificado de Newcombe E.S. Gout ⁸⁰.

La excreción en un adulto con un metabolismo y dieta regular es de 600 – 800 mg de AU por día, personas que excretan por arriba de este rango presentan hiperexcreción y puede deberse a un metabolismo anormal de purinas o por una falla a nivel renal pero también se puede presentar el caso contrario, eliminar cantidades mínimas, lo que se conoce como hipoexcreción.

La eliminación renal del AU es otro de los factores que influye en la variación de los niveles séricos y en orina de este metabolito. Se conocen 4 factores a nivel fisiológico que afectan la depuración renal: la baja tasa filtración glomerular (GFR, por sus siglas en inglés) caracterizada por pérdida de nefronas, lo que genera un desequilibrio en los niveles séricos y de orina del AU, creatinina y nitrógeno. La segunda causa es el incremento de la reabsorción de AU en el túbulo proximal, como consecuencia del consumo de diuréticos que provocan la concentración del ácido úrico en un menor volumen de H₂O, aumentando la reabsorción de uratos y disminuyendo la filtración glomerular. La tercera causa de una alteración en la depuración renal es el

consumo de fármacos como la ciclosporina A, bloqueadores β adrenérgicos, ácido nicotínico, entre otros que impiden el correcto intercambio de uratos, iones orgánicos o xenobióticos en el túbulo proximal modificando la afinidad o el gradiente utilizado por los transportadores de uratos. El último factor conocido, pero poco entendido es la intoxicación por plomo que genera HU y está altamente asociado a gota.

En la última década, los avances en biología molecular han permitido comprender que los transportadores de uratos juegan un papel muy importante para la reabsorción y secreción de AU, ya que si presentan alguna variante genética o estructural en su capacidad de transporte pueden afectar los niveles de excreción del AU, en los siguientes apartados se describirán a los transportadores ⁸⁴.

2.15 Transportadores de uratos

Los transportadores son proteínas integrales de membrana plasmática, median el intercambio transmembranal de compuestos endógenos y exógenos, iones orgánicos o inorgánicos, xenobióticos. Se estima que el 5% de los genes humanos corresponden a transportadores o proteínas asociadas a ellos. La expresión y función fisiológica de estas proteínas es tejido específico, además tienen especificidad y afinidad por ciertos sustratos. Existen principales dos superfamilias de transportadores, la familia de transportadores de soluto (SLC, por sus siglas en inglés) y la familia de transportadores de ATP (ABC, ATP-binding cassette, por sus siglas en inglés) ⁸⁵.

Los transportadores de uratos están expresados y activos principalmente en la membrana apical o basal del túbulo proximal del riñón, participan en la reabsorción, excreción de uratos. A lo largo de la última década se han realizados estudios de asociación y análisis funcionales para identificar a los transportadores de uratos con mayor relevancia en la depuración renal, así como sus mutaciones, polimorfismos y regulación para entender más sobre su relación y desregulación en la homeostasis de los niveles de urato, HU y gota. Entre los transportadores que más destacan son GLUT9, URAT1, ABCG2, OAT1, OAT3, OAT4, NPT1 y NPT4. En este proyecto de

investigación nos enfocaremos a estudiar 4 transportadores de uratos, URAT1, GLUT9, ABCG2 y OCT3.

2.15.1 URAT1

El intercambiador renal aniónico de uratos mejor conocido como URAT1 (por sus siglas en inglés), es la primera proteína transportadora de aniones orgánicos (OAT) identificada en el 2002 por Enomoto et al. ⁸⁶. Se expresa en las células epiteliales de la membrana apical del túbulo proximal del riñón y participa en la reabsorción de AU, intercambiándolo por Cl⁻ o iones orgánicos. URAT1 es codificado por el gen SLC22A12, ubicado en el genoma en la posición 11q13.1, tiene 11,753 bases. Se forma por 553 aminoácidos, con una masa molecular de 59,630 Da. Es una proteína con 12 dominios transmembranales (TM) con 2 bucles hidrofílicos y extremos terminales intracelulares formados por NH₂ y COOH ⁸⁷. Además, URAT1 interactúa con la proteína PDZK1 la cual posee un motivo PDZ (proteína multidominio) en el extremo COOH. PDZK1 es una proteína de andamio que conecta a URAT1 con la membrana plasmática y regula la expresión superficial en los dominios apicales de las células epiteliales. Por estudios de coexpresión y coimmunoprecipitación se ha demostrado que la interacción proteína-proteína hace al transportador funcional, aumenta el transporte de urato ⁸⁸.

En ovocitos de *Xenopus* se ha demostrado que URAT1 es inhibido directamente por fármacos uricosúricos como el probenecid, benzbromarona y losartán que favorecen a la secreción de uratos ⁸⁹, mientras que los fármacos antiuricosúricos como la pirazinamida o agentes como el lactato favorecen el transporte de uratos disminuyendo su secreción y aumentando su reabsorción ⁹⁰.

2.15.2 GLUT9

El transportador de glucosa 9 (GLUT9) forma parte de la familia de transportadores de hexosas, participa en el transporte de glucosa, fructosa y urato; es un transportador uniportador pasivo que es independiente de la concentración de Na⁺ y Cl⁻ pero dependiente del potencial de membrana. GLUT9 o también conocido como URATv1

(urate voltage-driven efflux transporter 1) es codificado por SLC2A9 y tiene una masa molecular de 58702 Da. Su Km para el AU es de 0.6 mM. Existen dos isoformas del transportador como consecuencia del splicing alternativo, GLUT9a (variante 1) formada por 12 exones y 540 aminoácidos (aa), ésta se expresa en el hígado, membrana basolateral del túbulo proximal de riñón, leucocitos y placenta ⁹¹; GLUT9b (variante 2) se forma por 13 exones y 512 aa, su expresión está limitada a la membrana apical del túbulo proximal renal y la placenta. El análisis en modelos murinos y en *Xenopus* comprobó que GLUT9 es un transportador Na⁺,Cl⁻ independiente, ya que al inducir cambios en las concentraciones de estas moléculas no genera cambios en la eficiencia y afinidad del transporte de uratos, sin embargo, si se reporta que el transportador es sensible a la despolarización de la membrana, es decir, al aumento de K externo, lo que facilita el ingreso de uratos a la célula⁹². Shikhman et al. (101), demostraron que GLUT9 se expresa en condrocitos bajo la presencia de citocinas proinflamatorias como IL-1 β , generando una mayor captación de glucosa y posiblemente desempeñando un papel en las respuestas inflamatorias en ataques de artritis ⁹³. Estudios en modelos animales han mostrado que GLUT9 puede inhibirse por medicamentos como el probenecid y el losartan ⁹⁴.

2.15.3 ABCG2

El transportador de membrana dependiente de ATP de la subfamilia G tipo2 (ABCG2) que a nivel funcional participa en la excreción de uratos y xenobióticos. Es un transportador ATP dependiente, miembro 2 de la familia de los ABC que es codificado por el gen *abcg2*, se localiza en la posición 4q22, su tamaño es de 141,154 bases y se forma por 16 exones. ABCG2 es una proteína con 6 dominios transmembranales, se caracteriza por tener dos tipos de dominios, NBD-MSD (dominio de unión a nucleótidos y dominio de membrana), se considera como un transportador medio debido al tamaño que presenta en comparación de los otros miembros de su familia ⁹⁵. La expresión de ABCG2 es tejido específico en células del túbulo proximal del riñón, placenta, cerebro, sistema digestivo, testículos, útero, hígado y células madre hematopoyéticas. Se ha propuesto que ABCG2 también participa en procesos de inflamación; por ejemplo, un estudio del 2008 observó la expresión de esta proteína

en macrófagos y sinoviocitos de pacientes con artritis reumatoide ⁹⁶. En otro estudio, en donde se busca comprobar que en la enfermedad de Alzheimer, ABCG2 puede regular la respuesta inflamatoria, se sugiere que la sobreexpresión de ABCG2 en células HEK29 inhiben el efecto tóxico de ROS, disminuyendo el RNA mensajero (RNAm) de la IL18 y de GRO-B, ⁹⁷ aún se desconoce el mecanismo y sí esto aplica en otras enfermedades como la gota.

2.15.4 OCT3

OCT3 es un transportador orgánico de cationes codificado por el gen SLC22A3, ubicado en la posición q25.3 del cromosoma 6; se forma por 104,314 bases, 556 aa. y su masa molecular es de 61,280 Da. Su estructura tiene 12 dominios transmembranales y se caracteriza por tener 85% de CG en el promotor. Se ha encontrado su expresión en células renales, hígado, en músculo, cerebro, corazón y placenta. Se caracteriza por ser un transportador independiente de Na⁺ de pequeños cationes orgánicos como aminas, fármacos, catecolaminas, sustancias tóxicas ⁹⁸. Un estudio publicado en el 2017 por Breining⁹⁹, propuso que OCT3 podría ser un regulador de la norepinefrina (NE) permitiendo o no la activación del metabolismo lipídico. En dicho estudio se midió la expresión de OCT3 en biopsias de tejido adiposo pardo (BAT) de cuello y su correlación con marcadores de la función termogénica del mismo. Se encontró una relación entre los mayores niveles de expresión de SLC22A3 y la toma de muestra en invierno, asociándolo a que favorece al metabolismo de oxidación de la glucosa y los ácidos grasos en este tejido, por lo que se propone estudiar como un blanco terapéutico para el tratamiento de la obesidad y la diabetes ⁹⁹. Otro de los estudios funcionales de este transportador se realizó en modelos murinos en donde se sugiere que OCT3 participa en la regulación de la osmolaridad causada por los niveles de agua y sal a nivel cerebral, ya que la proteína se encontró expresada mayormente en zonas osmosensible modulando la respuesta neurona. También lo asocian a cáncer de próstata e incluso se propone una desregulación epigenética para este gen que se refleja en la progresión de la enfermedad ¹⁰⁰.

2.15.5 Transportadores de uratos como blancos terapéuticos

Los transportadores de uratos son un punto de control para la reabsorción y eliminación del AU, por lo tanto, se han convertido en un punto de interés farmacológico como blanco terapéutico. Los transportadores se pueden inhibir para disminuir la tasa de reabsorción del AU a nivel renal y con ello bajar la concentración sérica o bien, para aumentar la depuración renal del AU. La mayoría de los fármacos desarrollados actúan sobre URAT1 y GLUT9.

Los agentes uricosúricos, bloquean a URAT1 con el objetivo de disminuir los niveles séricos de AU. Ejemplos de estos medicamentos son el benzbromarona, losartán, probenecid y sulfinpirazona ¹⁰¹, los últimos dos están contraindicados en pacientes con nefrolitiasis y daño renal severo. In vitro, la benzbromarona y el probenecid disminuyen entre un 80-95% del transporte de AU por URAT1, mientras que para GLUT9 se logra una inhibición entre el 55 a 77%. Otra manera de regular el AU circulante es estimulando la secreción renal, los fármacos que cumplen con esta función, se conocen como antiuricosúricos, un ejemplo es la pirazinamida, que de forma *in vitro* se estimula un 25% de la secreción.

2.16 Genética de la gota

Además de la influencia ambiental en los niveles de AU, uno de los factores que posiblemente explique la variación de la incidencia de la gota son las variantes genéticas que en conjunto con el estilo de vida globalizado aumenta la probabilidad de padecer la enfermedad. Algunos estudios han sugerido que la herencia de los niveles de uratos es entre el 45% y el 73% ¹⁰².

Estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) han permitido identificar polimorfismos de genes involucrados en la depuración del AU que se han asociado gota e HU, principalmente genes de los transportadores de uratos que principalmente se expresan de manera basal a nivel renal, entre ellos se destacan

SLC22A12, ABCG2, SLC2A9, SLC17A1. Además, se han identificado mutaciones y polimorfismos en enzimas del metabolismo de purinas y en genes de vías de inflamación.

2.16.1 Mutaciones y polimorfismos en los transportadores de uratos

Los GWAS se han realizado a nivel mundial con la finalidad de encontrar genes asociados a gota, HU y detectar variantes similares en diversas poblaciones. En Europa, en el año 2013 se publicó el GWAS más grande que ubicó 28 locis de uratos asociados a gota y que son similares entre europeos, áfrico-americanos, Indios, Japoneses entre los que destacan 4 transportadores de uratos, URAT1, GLUT9, ABCG2 OAT4 y NPT1 ¹⁰³. Por otro lado, en el este de Asia se publicó un estudio que evaluó a más de 30,000 individuos por GWAS encontrando similitud en los resultados con GLUT9, ABCG2, URAT1 y MAE. También se ha evaluado a la población áfrico-americana obteniendo mayor asociación entre los niveles de ácido úrico y la variación de GLUT9, URAT1, GLUT12 y SGK1, por último, en población mexicana únicamente se encontró relevancia significativa con GLUT9 ¹⁰⁴. Se explicarán las principales variaciones encontradas en cada uno de los transportadores de uratos que estudiaremos.

GLUT9

Se estima que el 3% de la variación en los niveles de AU son causa del gen SLC2A9 ¹⁰². Se han descrito alrededor de 15 variantes genéticas para GLUT9, asociadas a gota e HU, hasta el año 2013, 12 estaban fuertemente asociadas a gota e HU y 3 a la variación de niveles de AU (HU o hipouricemia). Mediante estudios de asociación a nivel mundial, se pudo determinar que no todos los SNPs y mutaciones para GLUT9 tienen la misma incidencia ni impacto funcional sobre las poblaciones. En un estudio realizado en el 2008 por Dephgan et al. ¹⁰⁵, se identificó en individuos negros el SNP rs16890979 sin sentido, que ocasiona una sustitución de valina a isoleucina V253I causando altos niveles de AU y siendo un factor de riesgo para gota, en contraste con un estudio publicado en el mismo año por Siguang Li ¹⁰⁶, que no encuentra relación

significativa entre este SNP y la población de Cerdeña, sin embargo, sí identifica a rs6855911, un SNP más asociado a los niveles de AU en esa población. Otras variantes de GLUT9 para gota son rs1014290, rs737267 y rs2241480 para Europa, para la población de áfrico americanos y blancos se han identificado rs6449213, rs16890979, rs734553, rs6855911, rs13129697, solo para personas blancas rs7442295. En población México-Americana se han descrito 4 SNPs que generan variación en los niveles de AU rs6832439, rs13131257, rs737267, rs6449213 ¹⁰⁴. Las mutaciones de pérdida de función para GLUT9 son causantes de hipouricemia renal, estas variantes han sido asociadas en población china, alemana y británica ¹⁰⁷; algunas de las mutaciones que se han encontrado en población china afectan a la forma larga y corta de GLUT9, R380W-R198C y R351W- R169C, respectivamente ¹⁰⁸.

URAT1

Se han identificado mutaciones y polimorfismos en el gen SLC22A12 que están altamente asociados a hipouricemia y gota. Se han descrito alrededor de 11 SNPs de URAT1 en distintas poblaciones a niveles mundial. En los habitantes de China y de las Islas de Salomón se encontró que la variante rs475688 está fuertemente asociada a la presencia de gota ¹⁰⁷. Un estudio en población coreana ha descrito asociación de los SNPs rs7929627 (IVS7-103A/G) y rs3825017 (N82N) con el incremento de AU en sangre, convirtiéndolos en SNPs de riesgo para el desarrollo de gota, en contraste con rs11602903 (788A/T) y rs121907892 (W258X) asociados negativamente a gota ¹⁰⁹. En población japonesa masculina también se ha encontrado la variante rs893006 en URAT1, pero solo se ha asociado a variación de niveles de AU. En población mexicana en el año 2006 se encontró una inserción homocigota 680insG en el exón 4, causante de un codón de paro y dando como producto una proteína no funcional, ésta variante genética se asoció a gota e HU ¹¹⁰. La mayoría de los polimorfismos para URAT1 están asociados a HU y gota, sin embargo, las mutaciones descritas se han relacionado a hipouricemia, sugiriendo problemas en la correcta reabsorción de AU a nivel renal, asociándolo a un bajo riesgo de gota. Una de las principales mutaciones es W258X descrita en población japonesa asociada negativamente al riesgo de gota

e HU ¹⁰⁸ y la segunda mutación en esta población es G774A que genera HU renal ¹¹¹.

ABCG2

En estudios de genotipificación y GWAS se han descrito variantes no funcionales y medio funcionales asociadas a la aparición de gota, variación en los niveles de AU en el transportador ABCG2. Existen 2 variantes, sin sentido, disfuncionales para ABCG2, Q141K (rs2231142) y Q126X, (rs72552713), siendo el primer SNP la causante del 50% de la funcionalidad y la pérdida total para el segundo caso¹¹². En el 2009, un estudio de Woodward et. al ¹¹³, determinó que la presencia de la variante Q141K ocasiona acumulación de AU intracelular al bajar la tasa de excreción en ovocitos de *Xenopus*. Un estudio de asociación reveló que esta última variante está significativamente asociada con los niveles altos de AU y con la prevalencia de gota en la población Europea Americana, Africana Americana, México Americana e Indio Americana ¹¹⁴, cuando se tienen presentes las 2 variantes (Q141K y Q126X), se compromete la funcionalidad del transportador que va desde severa disfuncionalidad, media disfuncionalidad, disfunción moderada y disfuncional, estos grados de pérdida de función se han relacionado con la aparición a más temprana edad de la gota, representando entre un 80 y 90% el riesgo de padecer gota ¹¹⁵.

OCT3

Se han identificado algunos polimorfismos del gen SLC22A3 asociados a diversas enfermedades. Un estudio de SNPs reportó tres variables rs653753, rs596881 y rs316019 asociados a hipertensión y diabetes tipo 1 en hombres finlandeses, sin embargo, estos SNPs no alcanzaron la significancia necesaria cuando se hicieron ajustes estadísticos, probablemente por el tamaño de la n ¹¹⁶. En un estudio en población caucásica se reportó el SNP rs3088442 afecta la estabilidad del RNAm e inhiben las respuestas inflamatorias inducidas por LPS, disminuyendo la expresión de mediadores proinflamatorios como IL8, IL16. En contraste cuando se usa un miRNA-147 antagonista al SLC22A3 en células THP1, este aumenta la expresión de las

citocinas ¹¹⁷. A pesar de que los polimorfismos observados no están directamente asociados a gota, sí están relacionados a factores de riesgo de la enfermedad.

2.16.2 Mutaciones en los genes de inflamación

ALPK1

ALPK1 es una proteína que recientemente se ha asociado a gota y además de los estudios de expresión que hemos mencionado anteriormente, también existen estudios de genotipificación que asocian a este gen a la presencia de gota. En un estudio de genotipificación en población de Taiwán, se encontraron tres SNPs rs11726117, rs231247 and rs231253, en ALPK1 asociados a gota ¹¹⁸, sin embargo cuando este mismo estudio se replica en población Japonesa no se encontró asociación alguna ⁷⁵. Por ello, deberían evaluarse estos SNPs en diversas poblaciones para ver si estos polimorfismos son comunes o característicos de alguna región. Otro estudio de genotipificación en la población de Han en Taiwan identificó tres SNPS asociados al riesgo de gota: rs11726117 M861T, rs231247 R1084R, y rs231253 3' UTR. En este estudio, se propone que la combinación de polimorfismos de ALPK1 con SNPs de los principales transportadores de uratos ABCG2, GLUT9 y URAT1 aumentan el riesgo de gota; se ha reconocido que el polimorfismo M861T de ALPK1 en conjunto con los SNPs de ABCG2 rs2231142, SLC2A9 rs1014290 y SLC22A12 rs3825016, podrían representar el 99% del riesgo de gota.

TLR4

En un estudio de genotipificación en el 2013 se informó que el SNP rs2149356 de TLR4 asociado con anterioridad a sepsis, cáncer de próstata y glaucoma también está asociado a artritis gotosa en población Han de Taiwan. Este polimorfismo contribuye al riesgo de padecer gota debido alteraciones en la expresión de TLR4 y la síntesis de IL1 β en MN de sangre periférica de los pacientes ¹¹⁹.

2.16.3 Mutaciones en enzimas del metabolismo de purinas

Las alteraciones genéticas en los transportadores de uratos no son el único factor genético que predispone a altos niveles de AU o al desarrollo de gota, también se han encontrado mutaciones y polimorfismos de las enzimas del metabolismo de purinas que favorecen a la sobreproducción del AU y la presencia de gota.

La HPRT, hipoxantina guanina fosforiltransferasa, es reconocida por permitir el reciclamiento de guanina e hipoxantina. Se conocen alrededor de 100 mutaciones para esta enzima. La deficiencia de la enzima en una enfermedad genética asociada a X. El 63% de las mutaciones son puntuales, 24% son deleciones, el 7% inserciones y el 6% son cambios complejos en el DNA ¹²⁰. Clínicamente se pueden clasificar 3 estados resultantes, el caso menos severo presenta únicamente sobreproducción de AU, HU, nefrolitiasis y gota. Los casos intermedios, además de altos niveles de AU, se presentan leves anomalías neurológicas y la clasificación más grave, presenta sobreproducción de AU, disfunción neurológica discapacitante y anomalías en el comportamiento (comportamientos impulsivos y auto-perjudiciales), siendo la forma más severa de la enfermedad ¹²¹. Otra de las enzimas que es fundamental para el control del metabolismo de purinas es la PRPS, que cataliza la síntesis del fosforribosil pirofosfato (PRPP) a partir de ATP y ribosa 5 fosfato. Las mutaciones reportadas hasta ahora en la PRP son mutaciones sin sentido y afectan a la síntesis de ácidos nucleicos, metabolismo energético y señalización celular. Estas mutaciones dan origen a cuatro síndromes: superactividad de PRS-I, Charcot-Marie-Tooth, síndrome de Arts y Sordera nurosensorial no sindrómica ligada a X. La super-actividad de PRS, está asociada a HU, hiperuricosuria y gota, ya que se presenta una sobreproducción de purinas que son convertidas a AU. El ganar funcionalidad por mutaciones puntuales en el marco de lectura o el incremento de la expresión de la PRPS pueden ser las causas de la super-actividad que se genera ¹²².

3. Planteamiento del problema

Existen estudios clínicos que demuestran la importancia de los transportadores de uratos para regular los niveles de ácido úrico en riñón, intestino e hígado. En algunos estudios se ha demostrado que, en condrocitos, el endotelio vascular o la glándula salival también sobre expresan a estos transportadores para regular los niveles altos de AU. Sin embargo, no se conoce el papel de estos transportadores en la desregulación de uratos en gota. No se sabe si en sangre periférica, los monocitos pueden responder al incremento de las formas de AU soluble modificando la expresión de transportadores de urato y genes de inflamación en etapas inter-críticas de la enfermedad. El aislamiento de estas células sería una forma de evaluar de forma específica la diferencia en la expresión génica del microambiente celular desregulado en personas con HU y gota.

4. Justificación

En las últimas décadas se ha registrado un incremento de la gota y las comorbilidades a las que se asocian. Aunque se conoce la importancia de los transportadores de uratos para la regulación de los niveles de AU en riñón y las moléculas de las vías de inflamación para la respuesta inmune en la articulación, no se ha estudiado si estos genes activos en un ataque agudo y con respuesta tejido-específica puedan estar expresándose en células de fácil acceso como los monocitos de sangre periférica antes o después de llegar a un periodo agudo. Encontrar diferencias en la expresión génica en las etapas inter-críticas de la enfermedad permitiría establecer marcadores moleculares que nos alerten de un estado inflamatorio y de la desregulación de AU previniendo así, un ataque de gota o saber si el paciente en tratamiento realmente está controlando la enfermedad.

5. Hipótesis

Existe un aumento significativo en el perfil de expresión de genes de transportadores de uratos (SLC22A12, SLC2A9, SLC22A3, ABCG2) y genes de inflamación (ALPK1,

IL1 β , TLR4) en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con gota inter-crítica en comparación a controles normouricemicos sin gota.

6. Objetivo general

Analizar los cambios en la expresión génica de SLC22A12, SLC2A9, SLC22A3, ABCG2, ALPK1, IL1 β , TLR4 en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con artritis gotosa inter-crítica y controles comparándolo con su estado clínico.

6.1 Objetivos específicos

1. Analizar las diferencias en la expresión génica de los transportadores de uratos (SLC22A12, SLC2A9, SLC22A3, ABCG2) y genes de inflamación (ALPK1, IL1 β , TLR4) en monocitos de pacientes con gota y controles sin gota y normouricemicos.
2. Analizar si existe una relación entre el patrón de expresión y el perfil clínico (AU, triglicéridos, glucosa, PCR, HDLD, LDL) de los pacientes con gota y controles para los genes SLC22A12, SLC2A9, SLC22A3, ABCG2, ALPK1, IL1 β , TLR4.
3. Comparar y correlacionar los parámetros clínicos (AU, triglicéridos, colesterol, glucosa, PCR, HDL, LDL) de pacientes y controles con su historia clínica (edad, tratamiento, antecedentes, enfermedad renal, hipertensión, IMC).

7. Métodos

7.1 Diseño del estudio

Este estudio sigue un diseño experimental, transversal y comparativo. Debido a que reporta las características clínicas y de expresión génica de TU y genes de inflamación de la comparación entre controles y pacientes inter-críticos de gota, que fueron observadas en un solo momento.

7.2 Tamaño de muestra

Para el estudio de expresión de los transportadores de urato, se estableció un tamaño de muestra de por lo menos 12 pacientes con diagnóstico de gota y 12 individuos sanos (controles); todos ellos fueron voluntarios para participar en el estudio. Para calcular el tamaño de muestra, se realizó una prueba de diferencia de medias de dos grupos independientes, utilizando el programa *G*Power: Statistical Power Analyses*. Los datos de referencia para hacer la diferencia de medias fueron los reportados para el gen ALPK1 en células MN de pacientes con gota en el artículo de Shu-Jung Wang et. al⁷⁷, además de tomar de referencia la expresión reportada para los TU en tejidos humanos por el grupo de Nishimura N. en el 2005¹²³. Se considero que se alcanzaría un tamaño del efecto mínimo como los reportados para cada gen.

En la Tabla 3 se muestran los parámetros utilizados para el cálculo de muestra correspondiente a cada estudio.

Tabla 3. Tamaño de muestra mínimo para el estudio de la expresión génica de transportadores de uratos y genes de inflamación

| | |
|---------------------|------|
| Población total (N) | 24 |
| Pacientes (n) | 12 |
| Controles (n) | 12 |
| Poder estadístico | 96% |
| Error | 0.05 |
| DS | 5% |

Calculo del tamaño de muestra (n) para ensayos de expresión. DS, desviación estándar.

7.3 Reclutamiento de pacientes y controles

Para reclutar a los pacientes con gota, se trabajó en conjunto con el servicio de Reumatología del Instituto Nacional de Rehabilitación (INR) y del Instituto Nacional de Cardiología (INC); además reclutamos a población general con diagnóstico de gota o con sintomatología de ataque agudo, mediante el diseño de carteles y trípticos difundiendo el proyecto. Los voluntarios sanos también se reclutaron por estos medios.

Todos los participantes del estudio firmaron el consentimiento informado aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Rehabilitación.

7.4 Criterios de inclusión.

Los pacientes en este estudio fueron hombres voluntarios entre 25 y 60 años, con diagnóstico de gota. El rango mínimo de 25 años se consideró debido a que hay casos de gota por herencia familiar por alguna mutación que afecta principalmente el metabolismo de purinas dando un fenotipo de hiperuricemia y gota desde edades tempranas; las cuales son comunes en personas menores a esta edad. El rango mayor a 60 años se debe a que puede haber personas con gota mayores de esta edad pero pueden tener varias comorbilidades, por lo tanto será más difícil saber si la gota es primaria o secundaria, tal es el caso de enfermedades renales frecuentes en personas de la tercera edad. El diagnóstico de gota para los pacientes que no contaban con el análisis de CUMs en el líquido sinovial de la articulación se realizó mediante el cuestionario establecido en el 2015 por ACR y la EULAR. Este cuestionario incluye parámetros clínicos (sintomatología), de laboratorio (AU en suero, presencia de CUMs en el líquido sinovial) e imagenología (evidencia de CUMs por doble contorno, daño articular) que permite clasificar como pacientes con artritis gotosa a aquellos que tienen una suma total de puntos igual o mayor a 8.

Los controles fueron voluntarios hombres entre 20 y 50 años, sin gota, sin hiperuricemia y sin obesidad aparentemente sanos de enfermedades inflamatorias y articulares. El rango mínimo se eligió debido a que las personas entre 20 y 30 años tienen mayor probabilidad de tener niveles metabólicos en rangos normales y mayor actividad física. El rango mayor se debe a que personas mexicanas del área metropolitana mayores de 50 años pueden tener niveles metabólicos alterados, así como comorbilidades y menor actividad física.

7.5 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión para los pacientes y controles son:

- Presencia de una enfermedad autoinmune concomitante con la gota como la

artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

- Presencia de artropatías microcristalinas y metabólicas asociadas a la gota como la pseudogota o condrocalcinosis.
- Pacientes con displasias óseas que originen incremento de AU como leucemias linfoblásticas, mielofibrosis y policitemia vera.
- Pacientes con diabetes mellitus y síndrome metabólico.
- Presencia de enfermedades renales.

En el caso de los controles, no deberán padecer de HU, gota o algún tipo de enfermedad articular inflamatoria (artritis reumatoide, osteoartritis, artritis séptica, artritis soriatica) ni cardiopatías.

7.6 Criterios de eliminación

Las muestras serán eliminadas en los siguientes casos:

- Muestras de sangre contaminadas o insuficientes.
- Retiro voluntario de los participantes.
- Información clínica incompleta de los participantes.

7.7 Lista de reactivos

En la Tabla 4, se presentan los reactivos utilizados durante el proceso experimental de este trabajo.

Tabla 4. Lista de Reactivos

| Reactivo | Casa comercial |
|--|--|
| 442785. Determinación de ácido úrico en suero | Beckman Coulter Synchron Systems Av. Popocatepetl 396, Gral Anaya, 03340 Ciudad de México, CDMX |
| OSR6116. Determinación de colesterol en suero | Beckman Coulter Synchron Systems Av. Popocatepetl 396, Gral Anaya, 03340 Ciudad de México, CDMX |
| OSR6521. Determinación de glucosa en suero | Beckman Coulter Synchron Systems Av. Popocatepetl 396, Gral Anaya, 03340 Ciudad de México, CDMX |
| OSR778. Determinación de creatinina en suero | Beckman Coulter Synchron Systems Av. Popocatepetl 396, Gral Anaya, 03340 Ciudad de México, CDMX |
| OSR61118. Determinación de triglicéridos en suero | Beckman Coulter Synchron Systems Av. Popocatepetl 396, Gral Anaya, 03340 Ciudad de México, CDMX |
| 447280. Determinación de proteína C reactiva en suero | Beckman Coulter Synchron Systems Av. Popocatepetl 396, Gral Anaya, 03340 Ciudad de México, CDMX |
| Polymorphprep™. Gradiente de densidad compuesto por Diatrizoato de sodio al 13.8% y polisacárido al 8.0% | Axis. Alere Technologies AS PO Box 6863 Rodeløkka N-0504, Oslo, Norway |
| Ficol®- paquete premium 1.073. Gradiente de densidad 1.073 g/mL | Merck KGaA, Darmstadt, Alemania y afiliados. Sigma-Aldrich Toluca, Mexico |
| 301803. FITC antihumano CD14. Anticuerpo | Biolegend®, 9727 Pacific Heights Blvd. San Diego, CA 92121. Distribuidor Cymit Química S.L. |
| 301807. APC antihumano CD14. Anticuerpo | Biolegend®, 9727 Pacific Heights Blvd. San Diego, CA 92121. Distribuidor Cymit Química S.L. |
| 302019. Alexa Fluor® 488 antihumano CD16. Anticuerpo | Biolegend®, 9727 Pacific Heights Blvd. San Diego, CA 92121. Distribuidor Cymit Química S.L. |
| 302020. Alexa Fluor® 647 antihumano CD16. Anticuerpo | Biolegend®, 9727 Pacific Heights Blvd. San Diego, CA 92121. Distribuidor Cymit Química S.L. |
| 323018. PerCP® antihumano CD15 (SSEA-1). Anticuerpo | Biolegend®, 9727 Pacific Heights Blvd. San Diego, CA 92121. Distribuidor cymit Química S.L. |
| 301908. APC® antihumano CD15 (SSEA-1). Anticuerpo | Biolegend®, 9727 Pacific Heights Blvd. San Diego, CA 92121. Distribuidor cymit Química S.L. |
| 305106. PE® antihumano CD66b. Anticuerpo | Biolegend®, 9727 Pacific Heights Blvd. San Diego, CA 92121. Distribuidor cymit Química S.L. |
| 315808. APC® antihumano CD177. Anticuerpo | Biolegend®, 9727 Pacific Heights Blvd. San Diego, CA 92121. Distribuidor cymit Química S.L. |
| 310720. FITC® antihumano CD193. Anticuerpo | Biolegend®, 9727 Pacific Heights Blvd. San Diego, CA 92121. Distribuidor cymit Química S.L. |
| 304058. FITC® antihumano CD45. Anticuerpo | Biolegend®, 9727 Pacific Heights Blvd. San Diego, CA 92121. Distribuidor cymit Química S.L. |
| NucleoSpin® RNA kit de extracción de Macherey - Nagel | Monterrey, Nuevo León: Control Técnico y Representaciones (CTR), S.A. de C.V. Av. Lincoln 3410 Col. Mitras Norte Monterrey, N.L. C.P. 64320 |
| Set de DNasa para purificación de RNA | Insurgentes Sur 2453 – 801. Colonia Tizapán San Ángel. C.P. 01090, Cd México |
| GoTaq® 1-Step RT-qPCR System de Promega | Promega. Distribuidor en México. Calle Cuitláhuac #46, Col. Anáhuac. Del. Miguel Hidalgo CDMx, C.P. 11320 |
| Primers de genes de expresión de transportadores de uratos y de genes de inflamación, diseñados por equipo de trabajo y fabricados por SIGMA | Merck KGaA, Darmstadt, Alemania y afiliados. Sigma-Aldrich Toluca, México |

7.8 Toma de muestra

Para la toma de muestra se les solicitó a los participantes presentarse con un ayuno de 6 a 8 h en el laboratorio de enfermedades neuromusculares de la Torre de Investigación del INR.

Se tomaron en total, 18 ml de sangre periférica por cada paciente o control, utilizando el sistema cerrado BD Vacutainer, consiste en una aguja de doble punta estéril - desechable, un soporte Vacutainer y el tubo adecuado para la muestra. Se utilizaron 6 mL de sangre periférica en un tubo con gel separador de Becton Dickinson para la evaluación de parámetros bioquímicos y 12 mL (divididos en dos tubos) en tubos con EDTA para el aislamiento de células mononucleares para la extracción de ADN y ARN.

7.9 Historia clínica de pacientes y controles

Los datos clínicos de los voluntarios se obtuvieron a través de un cuestionario clínico que incluye los siguientes parámetros: nacionalidad, edad, peso, estatura, presencia de comorbilidades como diabetes, enfermedad renal, síndrome metabólico e hipertensión; se preguntó si los voluntarios tienen antecedentes familiares de gota. Además, se cuestionó acerca de su estilo de vida, si los voluntarios fuman y con qué frecuencia; tipo de actividad física que realizan y cuántas horas a la semana practican alguna actividad; consumo de alcohol, qué tipo de bebida, con qué frecuencia y cantidad de consumo a la semana; dieta hiperproteica a la semana. Por último, se les preguntó si actualmente estaban bajo un tratamiento para controlar alguna comorbilidad en particular.

Adicional a estas preguntas a los pacientes se les cuestionó acerca de las características clínicas de su enfermedad como el tiempo transcurrido desde el primer ataque agudo, la fecha del último ataque agudo; la presencia de tofos, el número de tofos y localización; cuál fue su primera articulación afectada y cuál la última, además de que tratamiento fue utilizado para el ataque agudo de gota y si siguen algún tratamiento actual.

7.10 Determinación de parámetros bioquímicos

Para la determinación de los parámetros bioquímicos en suero, se tomaron 6 ml de sangre periférica en un tubo con gel separador de tapa amarilla, se centrifugaron por 686 x g durante 10 minutos. Una vez centrifugado, se separó el suero en volúmenes de 500 µl para las diversas pruebas.

La química sanguínea de 6 elementos se realizó en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) y los parámetros clínicos analizados son: ácido úrico, glucosa, triglicéridos, HDL, LDL y creatinina. La determinación de los elementos químicos se realizó con un equipo UniCel DxH 600, Synchron Clinical System. La PCR se determinó en el laboratorio central del INR.

7.11 Separación células mononucleares (MN) enriquecidas en monocitos de sangre periférica.

Para el aislamiento de las células mononucleares de sangre periférica de los pacientes y controles se probaron dos métodos de separación por gradiente de densidad, Polymorphprep™ y Ficoll.

El aislamiento de las células MN de sangre periférica de pacientes con gota y controles, se realizó con la técnica de gradiente de densidad por Polymorphprep™. De uno de los tubos con EDTA. Se tomaron 5 ml de sangre y se colocaron sobre la misma cantidad de Polymorphprep™. en un tubo Falcon de 15 ml para centrifugar durante 35 minutos a 480 x g y a 20°C. Después de la centrifugación se pueden observar dos bandas que presentan las dos poblaciones celulares, en la banda superior las MN y debajo de ella el concentrado de células PMN. Las bandas celulares formadas se separan en diferentes tubos eppendorf de 1.5 mL, se resuspenden en un volumen de 300 µl de PBS y se centrifugan a 151 x g por 5 min, para posteriormente dividirla para la extracción de ADN genómico, ARN total y la caracterización de las poblaciones celulares por citometría de flujo.

La separación células mononucleares, también se realizó por medio de un gradiente de densidad por Ficoll 1.077. Se tomaron 5 mL de sangre total, para realizar una dilución 1:4 en solución salina, se adicionaron 3 ml Ficoll en el fondo de tubos cónicos de 15 mL. Los tubos con la sangre diluida se centrifugaron a 151 x g (sin freno) por 30 minutos a temperatura ambiente. Se obtuvo el anillo de células blancas de la interfase formada, la cual se transfirió a tubos eppendorf limpios, se centrifugaron 151 x g por 5 minutos y descarta el sobrenadante. El precipitado se resuspendió en el volumen remanente y se adicionaron 300 µl de PBS, para dividirlo para los protocolos

de extracción de DNA y RNA.

Con la finalidad de obtener tanto células mononucleares (MN) como polimorfonucleares (PMN) se decidió que el primer método sería el empleado.

7.12 Caracterización de poblaciones celulares por citometría de flujo

A través del análisis de citometría de flujo con el sistema Scalibur de BD se comprobó la separación correcta de las poblaciones celulares obtenidas y el porcentaje de neutrófilos y monocitos en cada una de ellas. Para la caracterización celular, se toma una muestra representativa de aproximadamente 100,000 células y se realiza el marcaje de anticuerpos BIOLEGEND para la identificación de cada tipo celular, para monocitos fue CD14-FITC₅, para neutrófilos CD177-APC, CD66b-PE₇, CD15-PerCP, CD16-AF.488 y para linfocitos CD45-PE, cuidando que la longitud de onda para la emisión y la excitación no interfiriera entre cada marcaje (Tabla 5).

Tabla 5. Anticuerpos acoplados a fluoróforos utilizados para la caracterización por citometría de flujo

| Célula | Ab | Fluoróforo | Canal | Ex | Em |
|-------------|-------|------------|-------|-----|-----|
| Neutrófilos | CD16 | Alexa 488 | FL1 | 492 | 517 |
| | | Alexa 647 | FL4 | 650 | 671 |
| | CD15 | PerCP | FL3 | 480 | 677 |
| | | APC | FL4 | 651 | 662 |
| | CD66b | PE | FL2 | 570 | 578 |
| | CD177 | APC | FL4 | 651 | 662 |
| Monocitos | CD14 | FITC | FL1 | 496 | 518 |
| | | APC | FL4 | 651 | 662 |
| Eosinófilos | CD193 | FITC | FL1 | 496 | 518 |
| Linfocitos | CD45 | PE | FL2 | 570 | 578 |

Para el marcaje de inmunofluorescencia de citometría, las células previamente separadas se centrifugaron a 151 x g por 5 min, se retiró el sobrenadante y se resuspendió en 350 µl de PBS; volumen que se dividió para hacer las tinciones específicas. Para hacer el marcaje celular, se utilizaron 2 µl de Ab específicos (ver Tabla 5) para monocitos, neutrófilos o linfocitos para un volumen de 40µl de células, además de hacer una tinción con todas las marcas y un tubo sin tinción para utilizarlos

como controles. Se dejan incubar por 15 minutos a T ambiente y sin luz, para después centrifugar a 151 x g por 5 min. Se retira el sobrenadante y se lavan las células con 50 µl de PBS, para ser centrifugadas por 3 minutos a 151 x g. Se retira el sobrenadante y se fijan con 50 µl PFA al 3%. Las preparaciones se incuban por 24 h y no más de 48 h a 4°C y protegidas de la luz para su posterior análisis con el citómetro de Flujo FACScalibur de Becton Dickinson (30000 eventos por condición).

7.13 Extracción de ARN

La extracción de ARN total de las células MN se realizó utilizando método de NucleoSpin de Nagel. El primer paso es hacer la lisis celular, adicionando 350 µl y 3.5 µl de β-mercaptoetanol en un tubo eppendorf de 1.5 mL a las células separadas previamente; se homogenizan. Para eliminar los componentes celulares se realiza el filtrado celular, al mismo tiempo que se asegura la unión del RNA a la columna, para este paso, a la lisis celular obtenida se le adicionan 350 µl de etanol al 70%, se homogeniza y se deja incubar por 10 minutos a -20°C para asegurar la precipitación del RNA. Terminado el tiempo de incubación el volumen se transfiere a la columna azul *NucleoSpin RNA* y se centrifuga por 2 minutos x 12,000 g, por último, se descarta el sobrenadante. El siguiente paso es preparar la membrana para la digestión del DNA, en este parte se adicionan 350 µl de amortiguador MD a la columna y se centrifuga por 2 minutos a 12,000 x g. Para eliminar el DNA, al centro de la columna se adicionan 1 µl de DNasa Qiagen, 30 µl de H₂O y 3.4 µl de amortiguador de reacción Qiagen; se dejan incubar por 15 minutos a temperatura ambiente. Posterior a ello, se hace un primer lavado con 200 µl de amortiguador RAW2 y se centrifuga por 2 minutos a 12,000 x g; se descarta el sobrenadante. El segundo lavado se realiza con 600 µl de RA3 y se centrifuga a las mismas condiciones. El último lavado, se realiza con 250 µl amortiguador RA3, centrifugando a 2 minutos x 12,000 g. Para la elución del RNA, se transfiere la columna a un tubo nuevo de 1.5 mL y al centro de ésta se le adicionan de 40 – 50 µl de agua libre de RNasas, centrifugando a 14,000 x g por 1 minuto; para asegurar que todo el volumen haya descendido se da una última centrifugación a las mismas condiciones sin adicionar un volumen extra.

La integridad del ARN se evaluó por medio de geles de agarosa al 1.5%. La cuantificación se llevó a cabo utilizando un NanoDrop Lite Thermo Fisher Scientific. Con ambos datos, se decidió que muestras y la cantidad necesaria para los ensayos de qRT-PCR.

7.14 RT-qPCR en tiempo real para ensayos de expresión

El ARN total de las células MN de los voluntarios se amplificó mediante qRT-PCR utilizando el kit GoTaq® 1-Step RT-qPCR System real (Promega) y el equipo Rotor Gene Q de Qiagen. La ventaja de utilizar el kit GoTaq, es que se caracteriza por ser un método de un sólo paso ya que realiza la conversión de ARN a cDNA en la misma reacción que se utiliza para la amplificación por qRT-PCR.

Para la RT-PCR, el volumen total por reacción fue de 20 µl por tubo, considerando 3 µl de muestra de RNA con una concentración de 150 ng/µl – 200 ng/µl, 13.5 de máster mix (Kit GoTaq®) y 3.5 µl de la mezcla de oligos (Forward y Reverse) con una dilución de 1:100 del stock concentrado. Por cada corrida se incluyeron controles negativos, los NTC (*No Template Control*, por sus siglas en inglés) para asegurar que no existiera contaminación en los reactivos y un RTC (*Reverse Transcription Control*, por sus siglas en inglés) con la finalidad de verificar contaminación de DNA en la muestra. Con la finalidad de verificar la amplificación de los productos de PCR, estos se analizaron en geles de agarosa al 1.5%.

Las condiciones utilizadas en el Rotor Gene Q para la RT-qPCR se describen en la Tabla 6. Estas condiciones fueron estandarizadas respecto a la T_m de los oligos específicos (Tabla 7).

Tabla 6. Condiciones utilizadas para la RT-qPCR por GoTaq® 1-Step RT-qPCR System real en Rotor Gene Q

| Fase | No. De Ciclos | Condiciones |
|------------------------------|---------------|--------------------------------------|
| Transcripción reversa | 1 | 37°C por 15 minutos |
| Activación de Taq Polimerasa | 1 | 95°C por 10 minutos |
| Ciclos de PCR | 45 | |
| A) Desnaturalización | | 95°C por 10 s |
| B) Alineamiento | | 62°C por 10 s |
| C) Extensión | | 72°C por 10 s |
| <i>Melting</i> | 1 | 60°C a 95°C Con incremento de 1°C |

Tabla 7. Secuencia de oligos utilizados para qRT-PCR

| Gen | Orientación | Secuencia (5'-3') | Longitud (pb) | Tm (°C) |
|----------|-------------|--------------------------|---------------|---------|
| GAPDH | Forward | GTATGACAACGAATTTGGCTACAG | 24 | 63.4 |
| | Reverse | GTCTCTCTCTTCCTCTTGTGCTCT | 24 | 63.3 |
| SLC22A12 | Forward | TGGTGCTAACCTGGAGCTACC | 21 | 65.3 |
| | Reverse | TGTTTCATCATGACGCCTGC | 19 | 66.2 |
| ABCG2 | Forward | TCTCTTCTTCCTGACGACCAA | 21 | 63.9 |
| | Reverse | AAACCACACTCTGACCTGCTG | 21 | 64.3 |
| SLC2A9 | Forward | CTGTCTGGGTCGGACACTCG | 20 | 68.4 |
| | Reverse | CTTGCGTTCCCTCCGGGTTG | 20 | 70.8 |
| SLC22A3 | Forward | ATCCCGGGCACACATTCCAT | 20 | 70.6 |
| | Reverse | GTTGGAGCAGCCCTGGAGAA | 20 | 68.9 |
| ALPK1 | Forward | CGGCACAGTCTGGTCCTTTG | 20 | 68.1 |
| | Reverse | CAGAAGCAGCGGTCTCCTGA | 20 | 68.1 |
| TLR4 | Forward | TGAGCAGTCGTGCTGGTATC | 20 | 64.2 |
| | Reverse | CAGGGCTTTTCTGAGTCGTC | 20 | 64.2 |
| IL1B | Forward | GGCCATCAGCTTCAAGAAC | 20 | 59 |
| | Reverse | GAGCTCGCCAGTGAAATGAT | 20 | 60 |

Los resultados de los ensayos de expresión génica se analizaron por el método ΔCT y $\Delta\Delta CT$, utilizando al gen normalizador GAPDH para comparar la expresión de los genes de transportadores de uratos y genes de inflamación en los grupos de estudio. Estos resultados de expresión se relacionaron con los parámetros clínicos como los niveles de ácido úrico, triglicéridos, peso.

7.15 Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS (Versión IBM 22 para Windows, SPSS, Inc., Chicago, IL, EU). Se comprobó la normalidad de los

datos con la prueba de Shapiro Wilk, tomando la normalidad arriba de $p > 0.05$. Los datos normales se analizaron con la prueba t de student siendo significativa con un valor de $p^* < 0.05$ y la prueba U Mann Whitney se utilizó para los datos no normales, significativa cuando $p^* < 0.05$ o $p^* < 0.01$, estas pruebas son exclusivas para 2 grupos independientes. Para hacer un análisis de más de 3 grupos independientes, se realizó una prueba de ANOVA con corrección de Bonferroni para aquellos grupos que cumplieran con la homogeneidad de varianzas y en caso contrario, la corrección utilizada fue la de Games Howell, en ambos casos se tomaron los valores como significativos cuando se cumpliera un valor de $p < 0.05$ o $p < 0.01$. Los datos se expresan en gráficas de barras que representan la media y el error estándar (e.e.m).

Las correlaciones entre los datos clínicos, historia clínica y niveles de expresión de los pacientes y en la población total evaluado, se realizaron con la prueba Rho de Spearman debido a que los datos son no normales. Los valores son significativos $p < 0.05$ o $p < 0.01$. Las pruebas estadísticas se encuentran en la sección de anexos.

El análisis del poder estadístico obtenido en las pruebas de expresión y el tamaño de muestra necesario se calculó utilizando el programa *G*Power: Statistical Power Analyses*.

8. Resultados

8.1 Características clínicas de pacientes y controles

Se incluyeron datos clínicos de 24 pacientes con gota inter-crítica y 26 controles aparentemente sanos: 100% hombres, con una media de edad de 45.65 ± 2.62 años y 33.36 ± 2.09 años, respectivamente. Acorde al cálculo de IMC ($\text{peso}/\text{estatura}^2$), los pacientes tienen niveles de IMC más altos que los controles; quince (57.7%) controles presentan normopeso a comparación de tres (13.6%) pacientes; once (42.3%) controles se encuentra en sobrepeso al igual que once (50%) de los pacientes; cero (0%) controles presentan obesidad debido a que fue un criterio de eliminación para este grupo de estudio, pero ocho (36.4%) pacientes sí presentaron obesidad.

Se pudo determinar que el 30.4% pacientes padecen de hipertensión y el 13% presenta enfermedad renal en contraste con el 0% de los controles para ambas condiciones. Respecto al estilo de vida el 11.5% controles respondieron que eran fumadores activos contra 26.1% pacientes; al cuestionarlos sobre su consumo de alcohol 46.2% controles consumen alcohol y el 36.4% de los pacientes lo hace.

En cuanto a los antecedentes de gota en la familia, solo un 3.8% de los controles mencionó que algún familiar directo había presentado gota, en comparación del 43.5% de los pacientes que tienen antecedentes de gota. Por último, solo el 19% de los pacientes inter-críticos tienen evidencia de tofos y el 52.9% de los pacientes presentaron un ataque de gota agudo en los últimos 6 meses. En la siguiente tabla, se muestran las características clínicas resumidas y en la tabla 1S de la sección de anexos se presentan los datos estadísticos.

Tabla 8. Características clínicas de pacientes y controles.

| | | CONTROLES N=26 | | PACIENTES N=24 |
|---|----------|---------------------------|----------|---------------------------|
| | n | | n | |
| Edad, años (Media ± EEM) | 26 | 33.36 ± 2.09 | 24 | 45.65 ± 2.62* |
| Normopeso (%) | 15 | 57.7% | 3 | 13.6%* |
| Sobrepeso (%) | 11 | 42.3% | 11 | 50.0% |
| Obesidad (%) | 0 | 0.0% | 8 | 36.4%* |
| Hipertensión (%) | | 0.0% | 7 | 30.4%* |
| Presencia de tofos (%) | 26 | N.A | 21 | |
| Sí | | | 4 | 19.0% |
| No | | | 17 | 81.0% |
| Tiempo del último ataque, meses (%) | 26 | N.A | 17 | |
| < 6 meses último ataque | | | 9 | 52.9% |
| > 6 meses último ataque | | | 8 | 47.1% |
| Enfermedad renal (%) | 26 | | 23 | |
| Sí | 0 | 0.0% | 3 | 13.0% |
| No | 26 | 100.0% | 20 | 87.0% |
| Consumo de alcohol (%) | 26 | | | |
| Sí | 12 | 46.2% | 8 | 36.4% |
| No | 14 | 53.8% | 14 | 63.6% |
| Tabaquismo (%) | 26 | | 23 | |
| Fumador | 3 | 11.5% | 6 | 26.1% |
| No fumador | 21 | 80.8% | 13 | 56.5% |
| Ex fumador | 2 | 7.7% | 4 | 17.4% |
| Antecedentes de gota en la familia (%) | 26 | | 23 | |
| Sí | 1 | 3.8% | 10 | 43.5% * |
| No | 25 | 96% | 13 | 56.5% |

Los valores representan la media ± EEM o porcentaje. Prueba ANOVA de 1 factor con corrección de Bonferroni. * Diferencias significativas p<0.01. EEM; error estándar de la media.

En el momento de la toma de muestra 14 de los 24 pacientes evaluados indicaron que estaban bajo un tratamiento médico. El 18.8 % de los pacientes tomaba alopurinol, el 12.5% y el 6.3% tomaba alopurinol en conjunto con un antihipertensivo o colchicina, respectivamente. Sólo el 6.3% recibe tratamiento para tratar dislipidemias e hipertensión, 12.5% de los pacientes siguen con un tratamiento que involucra

antiinflamatorios y 3 pacientes mencionaron que actualmente no toman ningún fármaco.

Tabla 9. Tratamiento de los pacientes.

| | n | |
|--|----------|-------|
| Tratamiento | 16 | |
| Alopurinol | 3 | 18.8% |
| Alopurinol + colchicina | 2 | 12.5% |
| Alopurinol + antihipertensivo | 1 | 6.3% |
| Colchicina | 1 | 6.3% |
| Anti-hipertensivo | 2 | 12.5% |
| Anti-hipertensivo + dislipidémico | 1 | 6.3% |
| Anti-hipertensivo + dislipidémico + diurético | 1 | 6.3% |
| Anti- inflamatorios | 2 | 12.5% |
| Sin tratamiento | 3 | 18.8% |

8.2 Determinación de los parámetros bioquímicos en sueros de pacientes y controles

Se realizó la determinación en suero de ácido úrico, glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, creatinina y PCR en todos los voluntarios para conocer su estado clínico al momento de la toma de muestra. En la tabla 10, se reportan los valores de estas determinaciones como media \pm EEM (error estándar de la media). La media de los niveles de AU en los controles fue de 5.68 ± 0.20 mg/dL y en los pacientes la media fue de 8.22 ± 0.38 mg/dL.

Tabla 10. Parámetros bioquímicos de pacientes y controles.

| | | CONTROLES N=26 | | PACIENTES N=24 |
|----------------------------------|----------|---------------------------|----------|---------------------------|
| | n | | n | |
| Ácido Úrico (mg/dL) | 26 | 5.68 ± 0.20 | 24 | 8.22 ± 0.38 * |
| Glucosa (mg/dL) | 26 | 88.73 ± 1.66 | 24 | 91.02 ± 3.61 |
| Colesterol (mg/dL) | 26 | 195.81 ± 6.57 | 24 | 194.43 ± 9.13 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 26 | 134.92 ± 10.78 | 24 | 255.53 ± 39.38 * |
| Creatinina (mg/dL) | 26 | 0.88 ± 0.02 | 24 | 1.05 ± 0.10 |
| HDL (mg/dL) | 25 | 47.96 ± 2.18 | 22 | 37.32 ± 1.66 * |
| LDL (mg/dL) | 25 | 121.73 ± 5.96 | 22 | 105.92 ± 9.72 |
| PCR (mg/L) | 20 | 4.97 ± 0.64 | 21 | 5.62 ± 1.11 |

Los valores representan la media ± EEM. Prueba t student y U Mann Whitney, * Diferencias significativas $p < 0.01$. EEM, error estándar de la media.

Se realizó un análisis de correlación, Rho de Spearman, entre los datos clínicos de los pacientes para determinar si existía alguna asociación entre los parámetros, $*p < 0.05$ y $**p < 0.01$. Los resultados se presentan en la tabla 11. Las correlaciones positivas obtenidas fueron entre los niveles de glucosa – edad, niveles de colesterol - LDL, niveles de creatinina – enfermedad renal e hipertensión con PCR y edad. Las correlaciones negativas fueron entre los niveles de ácido úrico e hipertensión, triglicéridos – LDL, HDL con niveles de PCR. Además, también se analizó el análisis de correlación para la población total evaluada en el estudio (Anexo tabla 2S), para determinar la relación de los datos clínicos.

Correlación Rho de Spearman entre datos clínicos de pacientes. *p<0.05 y **p<0.01.

Correlaciones

| | | | Obesidad | MesesUltimoAtaque | ÁcidoÚrico | Glucosa | Colesterol | Triglicéridos | Creatinina | HDL | LDL | PCR | Edad | EnfRenal | Hipertensión |
|------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------|-------------------|------------|---------|------------|---------------|------------|-------|---------|-------|-------|----------|--------------|
| Rho de Spearman | Obesidad | Coefficiente de correlación | 1.000 | .131 | .159 | .326 | .210 | .098 | -.079 | -.263 | -.037 | .168 | .163 | -.059 | -.192 |
| | | Sig. (bilateral) | . | .618 | .479 | .139 | .348 | .665 | .726 | .263 | .877 | .491 | .470 | .799 | .403 |
| | | N | 22 | 17 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 20 | 20 | 19 | 22 | 21 |
| | MesesUltimoAtaque | Coefficiente de correlación | .131 | 1.000 | .054 | -.172 | -.257 | .054 | -.246 | -.355 | -.163 | .221 | -.225 | .265 | .311 |
| | | Sig. (bilateral) | .618 | . | .833 | .496 | .303 | .833 | .325 | .177 | .547 | .429 | .369 | .304 | .225 |
| | | N | 17 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 16 | 16 | 15 | 18 | 17 | 17 |
| | ÁcidoÚrico | Coefficiente de correlación | .159 | .054 | 1.000 | .233 | -.014 | .195 | .164 | -.085 | -.279 | -.075 | -.336 | -.019 | -.456* |
| | | Sig. (bilateral) | .479 | .833 | . | .273 | .948 | .361 | .445 | .707 | .209 | .745 | .108 | .930 | .029 |
| | | N | 22 | 18 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 22 | 22 | 21 | 24 | 23 | 23 |
| | Glucosa | Coefficiente de correlación | .326 | -.172 | .233 | 1.000 | .231 | .112 | -.391 | .139 | -.012 | -.022 | .477* | -.195 | -.078 |
| | | Sig. (bilateral) | .139 | .496 | .273 | . | .278 | .603 | .059 | .537 | .958 | .925 | .018 | .373 | .722 |
| | | N | 22 | 18 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 22 | 22 | 21 | 24 | 23 | 23 |
| | Colesterol | Coefficiente de correlación | .210 | -.257 | -.014 | .231 | 1.000 | .306 | -.258 | .105 | .458* | -.023 | .353 | -.370 | -.107 |
| | | Sig. (bilateral) | .348 | .303 | .948 | .278 | . | .146 | .224 | .641 | .032 | .922 | .091 | .082 | .627 |
| | | N | 22 | 18 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 22 | 22 | 21 | 24 | 23 | 23 |
| | Triglicéridos | Coefficiente de correlación | .098 | .054 | .195 | .112 | .306 | 1.000 | -.188 | .053 | -.559** | -.141 | -.113 | -.127 | -.456* |
| Sig. (bilateral) | | .665 | .833 | .361 | .603 | .146 | . | .379 | .813 | .007 | .542 | .598 | .565 | .029 | |
| N | | 22 | 18 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 22 | 22 | 21 | 24 | 23 | 23 | |
| Creatinina | Coefficiente de correlación | -.079 | -.246 | .164 | -.391 | -.258 | -.188 | 1.000 | -.232 | -.151 | .357 | -.039 | .477* | .207 | |
| | Sig. (bilateral) | .726 | .325 | .445 | .059 | .224 | .379 | . | .298 | .503 | .112 | .856 | .021 | .344 | |
| | N | 22 | 18 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 22 | 22 | 21 | 24 | 23 | 23 | |
| HDL | Coefficiente de correlación | -.263 | -.355 | -.085 | .139 | .105 | .053 | -.232 | 1.000 | .085 | -.509* | .025 | -.056 | -.017 | |
| | Sig. (bilateral) | .263 | .177 | .707 | .537 | .641 | .813 | .298 | . | .706 | .022 | .912 | .808 | .943 | |
| | N | 20 | 16 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 20 | 22 | 21 | 21 | |
| LDL | Coefficiente de correlación | -.037 | -.163 | -.279 | -.012 | .458* | -.559** | -.151 | .085 | 1.000 | -.131 | .391 | -.259 | .242 | |
| | Sig. (bilateral) | .877 | .547 | .209 | .958 | .032 | .007 | .503 | .706 | . | .582 | .072 | .258 | .291 | |
| | N | 20 | 16 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 20 | 22 | 21 | 21 | |
| PCR | Coefficiente de correlación | .168 | .221 | -.075 | -.022 | -.023 | -.141 | .357 | -.509* | -.131 | 1.000 | .280 | .207 | .464* | |
| | Sig. (bilateral) | .491 | .429 | .745 | .925 | .922 | .542 | .112 | .022 | .582 | . | .219 | .382 | .039 | |
| | N | 19 | 15 | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | 20 | 20 | 21 | 21 | 20 | 20 | |
| Edad | Coefficiente de correlación | .163 | -.225 | -.336 | .477* | .353 | -.113 | -.039 | .025 | .391 | .280 | 1.000 | -.029 | .449* | |
| | Sig. (bilateral) | .470 | .369 | .108 | .018 | .091 | .598 | .856 | .912 | .072 | .219 | . | .895 | .032 | |
| | N | 22 | 18 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 22 | 22 | 21 | 24 | 23 | 23 | |
| EnfRenal | Coefficiente de correlación | -.059 | .265 | -.019 | -.195 | -.370 | -.127 | .477* | -.056 | -.259 | .207 | -.029 | 1.000 | .305 | |
| | Sig. (bilateral) | .799 | .304 | .930 | .373 | .082 | .565 | .021 | .808 | .258 | .382 | .895 | . | .157 | |
| | N | 21 | 17 | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 | 21 | 21 | 20 | 23 | 23 | 23 | |
| Hipertensión | Coefficiente de correlación | -.192 | .311 | -.456* | -.078 | -.107 | -.456* | .207 | -.017 | .242 | .464* | .449* | .305 | 1.000 | |
| | Sig. (bilateral) | .403 | .225 | .029 | .722 | .627 | .029 | .344 | .943 | .291 | .039 | .032 | .157 | . | |
| | N | 21 | 17 | 23 | 23 | 23 | 23 | 23 | 21 | 21 | 20 | 23 | 23 | 23 | |

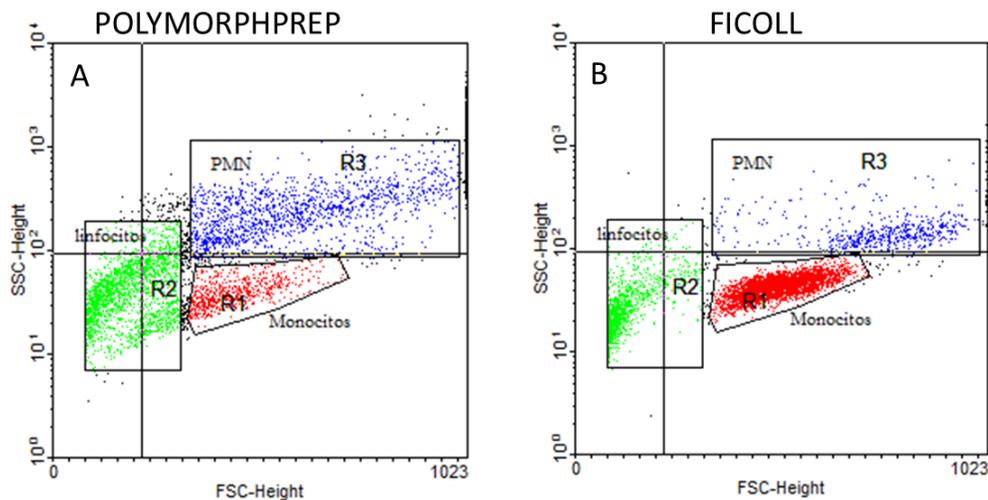
Tabla 11. Correlación entre datos clínicos de pacientes.

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

**.. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

8.3 Aislamiento y caracterización de poblaciones celulares separadas por gradiente de densidad.

Se realizó el aislamiento de las células PMN y MN utilizando el gradiente de polymorphprep. En la gráfica 1, un dot-plot obtenido por citometría de flujo, se presenta la comparación de las poblaciones obtenidas por ambas técnicas. Es importante mencionar que las células polimorfonucleares también se evaluarán a nivel de expresión de los mismos genes y se compararán con las mononucleares como parte de un proyecto más grande que incluye el estudio epigenético de los mismos genes.

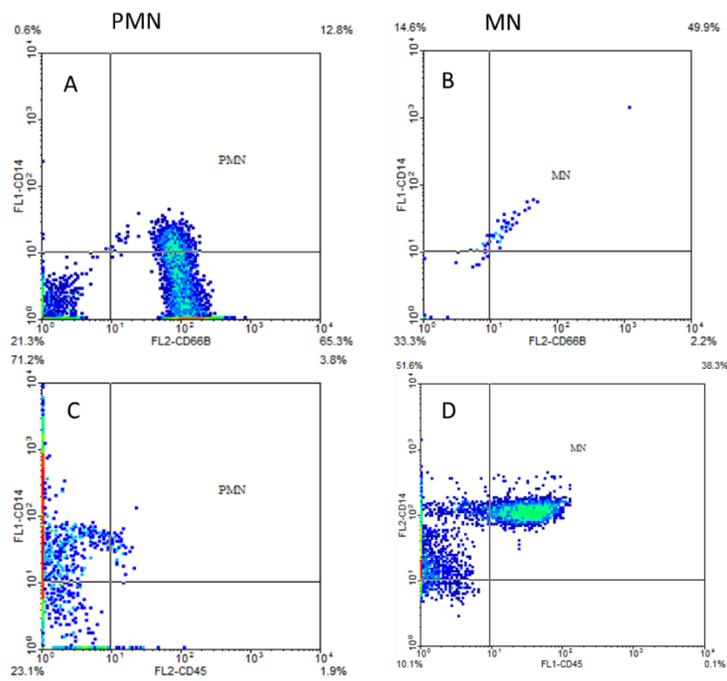


Gráfica 1. Análisis de las poblaciones celulares separadas por gradiente de densidad a partir de sangre periférica. Se observa la luz detectada por SSC vs FSC para ubicar a PMN y MN por citometría de flujo. En la zona R3 se selecciona la población de PMN y en R1 a los MN. En A se observan los 4 cuadrantes para dar el porcentaje de células aisladas por el reactivo Polymorphprep™ y en B aquellas separadas con el reactivo Ficoll.

Posterior a la separación celular por gradiente de polymorphprep se hizo el análisis por citometría de flujo con el fin de conocer el porcentaje de las células mononucleares, polimorfonucleares obtenidas. Se utilizó un marcaje específico con anticuerpos para la cada población celular, para marcar monocitos se utilizó el CD14, los neutrófilos se marcaron con CD66b y los linfocitos con CD45. En las gráficas 2A y 2C, corresponden a la población de PMN en donde observamos un 65.3% de marca CD66B+ para neutrófilos y sólo alrededor del 3% de CD14+, contrario a lo que se observa en las

gráficas 15B y 15D, en dónde el porcentaje de células MN es mayor (49.9%) de CD14+ contra un 2.2% de marca para neutrófilos. Los resultados nos indican que con la separación por gradiente de 1.113 g/mL se obtiene una cantidad de células suficiente para todos los ensayos posteriores de expresión génica.

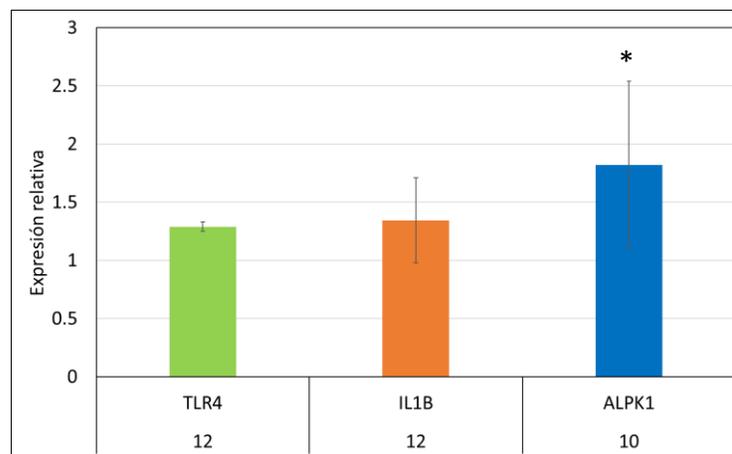
La caracterización con anticuerpos de los tipos celulares presentes en las poblaciones aisladas de células mononucleares y polimorfonucleares obtenidas analizadas por citometría mostraron proporciones similares de monocitos y neutrofilos (40 – 60% PMN) obtenidas con este mismo gradiente y como informa el fabricante.



Gráfica 2. Caracterización de leucocitos separados con gradiente (Polymorphprep™). A-B, Se indica el porcentaje de células en cada cuadrante positivas + o dobles positivas ++ para CD14, CD66b y/o CD14/CD66b. C-D, Se indica el porcentaje de células en cada cuadrante positivas + o dobles positivas ++ para CD14, CD45 y/o CD14/CD45.

8.4 Análisis de expresión relativa de genes de inflamación en pacientes con gota inter-crítica y controles sin gota ni hiperuricemia, en células mononucleares

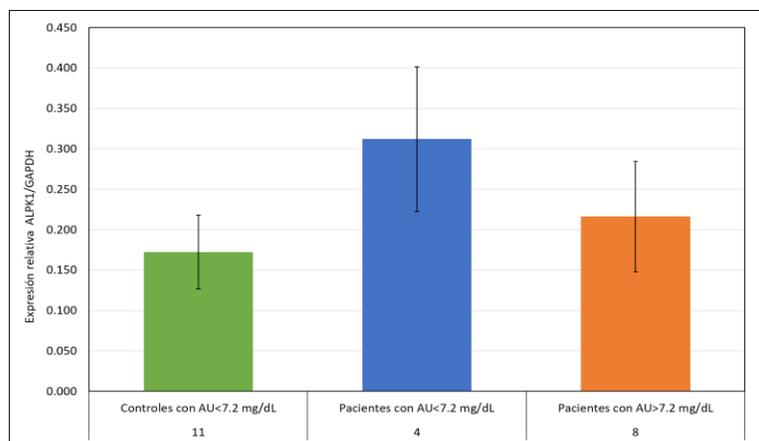
El análisis comparativo de expresión de los genes TLR4, IL1 β y ALPK1 respecto al GAPDH entre pacientes con gota inter-crítica y controles mediante el método $\Delta\Delta CT$ se presenta en la Gráfica 3. Los resultados fueron significativos para la expresión de ALPK1 entre pacientes y controles. En la sección de II de anexos se presentan las pruebas estadísticas de expresión.



Gráfica 3. Análisis de la expresión de TLR4, IL1 β y ALPK1 en las células MN. La media de expresión relativa (normalizada con respecto a GAPDH y controles). Los datos están expresados como media \pm EEM. Análisis realizado con el método de $\Delta\Delta CT$, * $p < 0.05$. EEM, error estándar muestral.

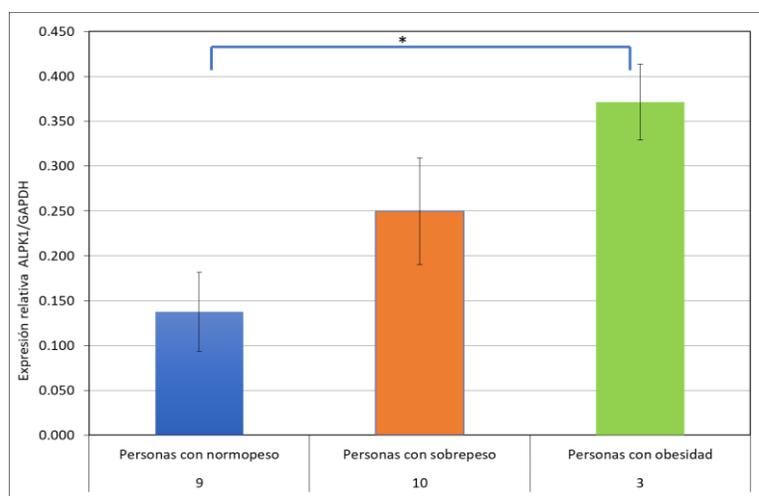
8.4.1 Expresión de ALPK1 en pacientes y controles

La proteína ALPK1 se ha asociado recientemente a los episodios de inflamación en gota aguda. Se comparó la expresión de ALPK1 entre los pacientes con gota inter-crítica y controles con los niveles de ácido úrico. Los resultados no fueron significativos (Gráfica 4).



Gráfica 4. Análisis de expresión de ALPK1 respecto a los niveles de ácido úrico, entre los pacientes y controles con valores normales y altos de AU. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba de ANOVA, con corrección de Bonferroni. EEM, error estándar muestral.

Se analizó la expresión de ALPK1 con el peso de los voluntarios que participaron en el estudio (pacientes y controles), ver Gráfica 5. Los resultados fueron significativos entre la expresión de las personas con normopeso y la obesidad; se encontró una correlación positiva entre los niveles de expresión de ALPK1 y el peso. También se analizó la relación de la expresión de ALPK1 con los niveles PCR en los grupos de estudio (Anexo, gráfica 1S), aunque la media de los niveles de PCR fue más alta en los pacientes (4.24 mg/L) que los controles (3.24 mg/L) evaluados, no se encontró una correlación entre las variables.



Gráfica 5. Expresión de ALPK1 entre los voluntarios y su peso. Los voluntarios son pacientes y controles con normopeso, sobrepeso y obesidad. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba de ANOVA, con corrección de Games Howell, *, $p < 0.05$. EEM, error estándar muestral.

Tabla 12. Correlación de peso y expresión de ALPK1

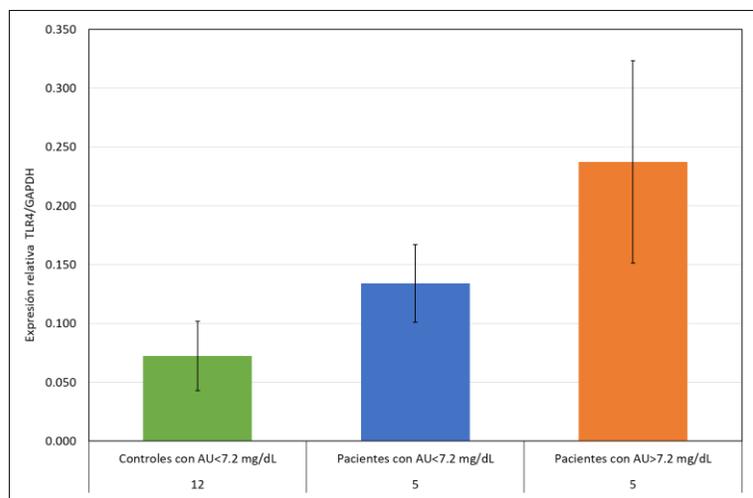
| Correlaciones | | | ClasALPK1p | EXPALPK1p |
|-----------------|------------|-----------------------------|------------|-----------|
| Rho de Spearman | ClasALPK1p | Coefficiente de correlación | 1.000 | .429* |
| | | Sig. (bilateral) | . | .046 |
| | | N | 22 | 22 |
| | EXPALPK1p | Coefficiente de correlación | .429* | 1.000 |
| | | Sig. (bilateral) | .046 | . |
| | | N | 22 | 22 |

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

Correlación entre el peso y la expresión de ALPK1 en los voluntarios del estudio. ClasALPK1, clasificación del peso (normopeso, sobrepeso y obesidad); EXPALPK1p, niveles de expresión de ALPK1. *Significativa en 0.05 (2 colas) con Rho de Spearman.

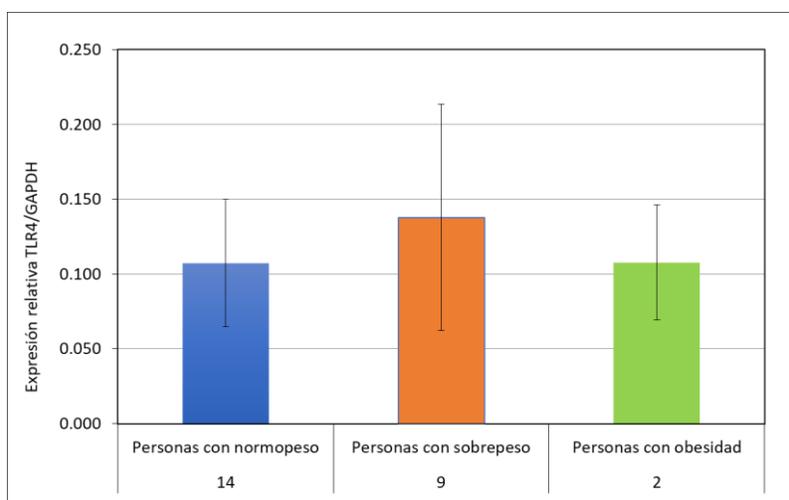
8.4.2 Análisis de la expresión de TLR4 en pacientes y controles.

El receptor TLR4 ayuda al reconocimiento de los CUMs en el ataque agudo de gota y en los últimos años se ha propuesto que el AU en su forma soluble podría inducir su activación. Se comparó la expresión de TLR4 en células MN de pacientes en etapa inter-crítica de gota con normouricemia e HU, y con controles normouricemicos. No se encontró una diferencia significativa entre la expresión de este receptor y los niveles de AU sérico en pacientes y controles (Gráfica 6), sin embargo, se observa una tendencia de mayor expresión de TLR4 cuando los niveles de AU son más altos.



Gráfica 6. Análisis de la expresión de TLR4 y los niveles de ácido úrico. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni. EEM, error estándar muestral.

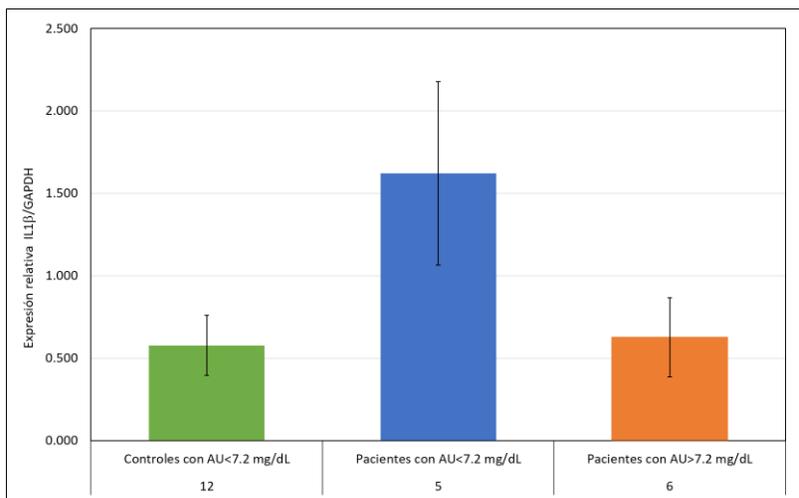
La expresión de TLR4 se comparó con parámetros clínicos de los pacientes y controles, como con los niveles de triglicéridos, los resultados fueron no significativos entre las comparaciones ni en las correlaciones (Anexo, gráfica 2S). También se analizó la relación entre el peso (normopeso, sobrepeso y obesidad) y la expresión de TLR4 en los voluntarios del estudio. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos. A continuación, se presentan las gráficas de la expresión de TLR4 comparada contra el peso.



Gráfica 7. Análisis de expresión de TLR4 en voluntarios del estudio, clasificados acorde a su peso. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba Prueba U-Mann Withney. EEM, error estándar muestral.

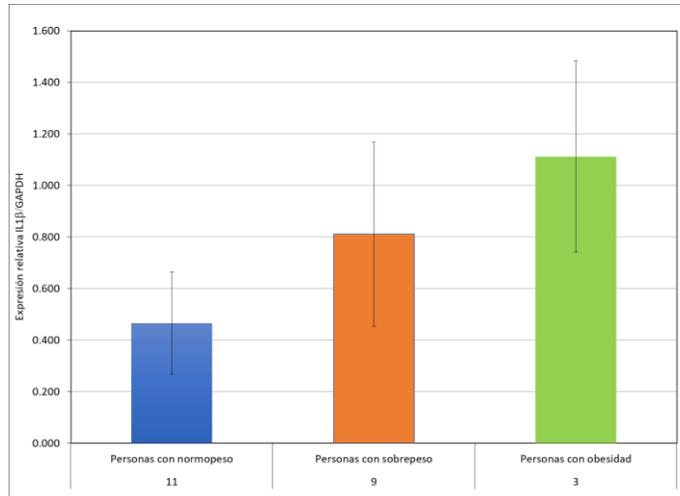
8.4.3 Análisis de la expresión de IL1 β en pacientes y controles.

La IL1 β , es una de las citocinas características de los ataques agudos de gota ya que favorece al reclutamiento de neutrófilos en el sitio de inflamación y la síntesis de otras citocinas para mantener el estado inflamatorio. La expresión de IL1 β se comparó con los niveles de ácido úrico y otros parámetros clínicos de los pacientes inter-críticos y controles. En las siguientes gráficas se presentan los resultados de cada algunas de las comparaciones. La primera relación estudiada fue la de los niveles de expresión de IL1 β respecto a los niveles de normouricemia e HU de los pacientes y controles. Los resultados no fueron significativos entre los grupos (Gráfica 8).



Gráfica 8. Análisis de la expresión de IL1 β y los niveles de ácido úrico de pacientes y controles. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Games Howeel. EEM, error estándar muestral.

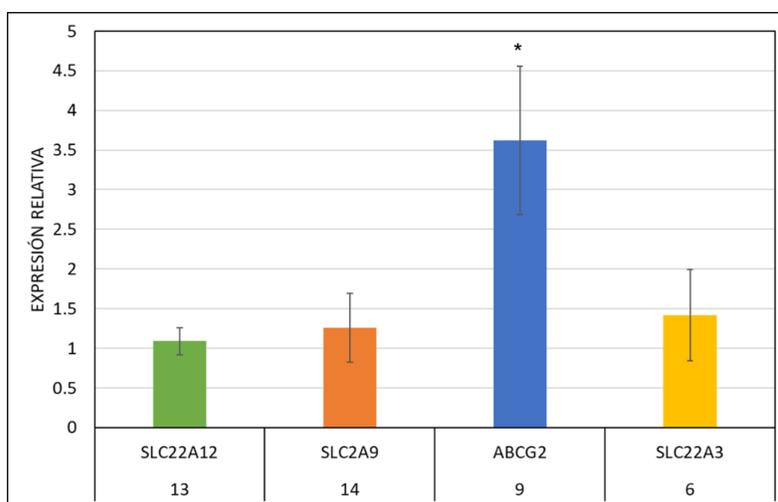
Se analizó la expresión de IL1 β y el peso (nomorpeso, sobrepeso y obesidad) de todos los participantes del estudio. Los resultados se presentan en la Gráfica 9, no se encontraron diferencias significativas, ni una correlación entre la expresión de los voluntarios.



Gráfica 9. Análisis de expresión de I1L β en voluntarios del estudio, clasificados acorde a peso. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni. EEM, error estándar muestral.

8.5 Análisis de expresión de transportadores de uratos en pacientes y controles

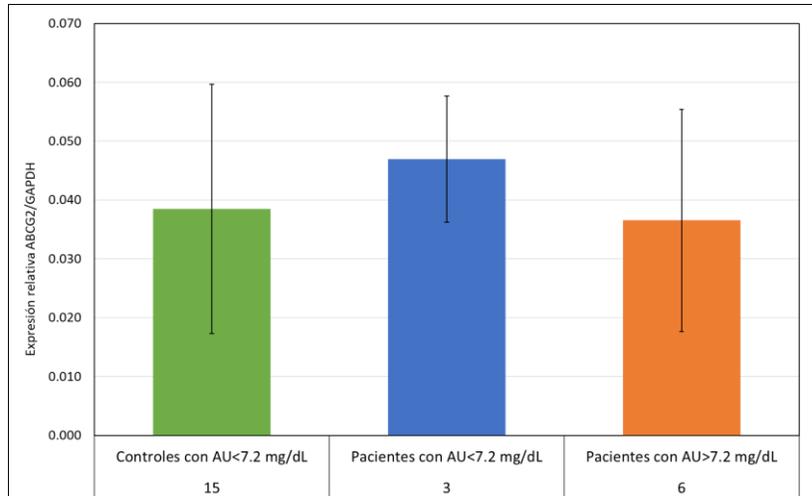
El análisis comparativo de expresión de los genes SLC22A12 (URAT1), SLC2A9 (GLUT9), ABCG2 (ABCG2) y SLC22A3 (OCT3) respecto al GAPDH entre pacientes con gota inter-crítica y controles mediante el método $\Delta\Delta CT$ se presenta en la Gráfica 10. Los resultados revelaron diferencias significativas en la expresión de ABCG2 entre pacientes y controles. En la sección de II de anexos se presentan las pruebas estadísticas de expresión.



Gráfica 10. Análisis de la expresión de los genes de transportadores de uratos SLC22A12, SLC2A9, ABCG2 y SLC22A3 en las células MN. Los datos están expresados como media \pm EEM. Análisis realizado con el método de $\Delta\Delta CT$, * $p < 0.05$

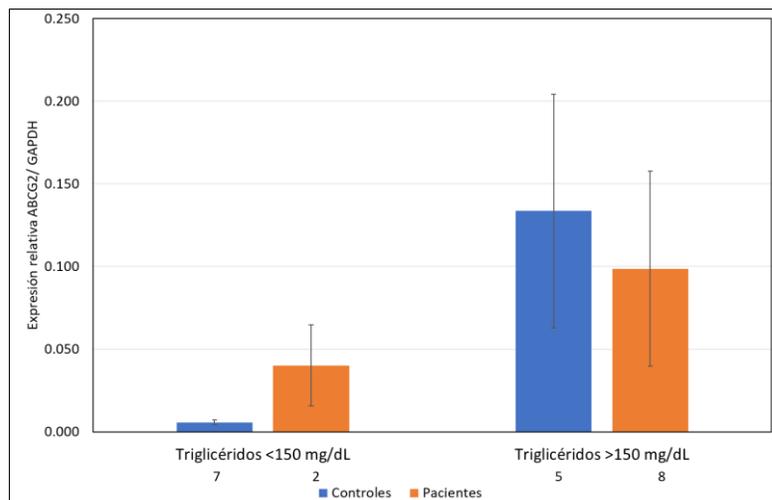
8.5.1 Análisis de expresión de ABCG2 (ABCG2)

La expresión del transportador de uratos ABCG2 se comparó con los niveles de ácido úrico por debajo del límite de referencia y por arriba de éste, en los grupos de estudio. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos.



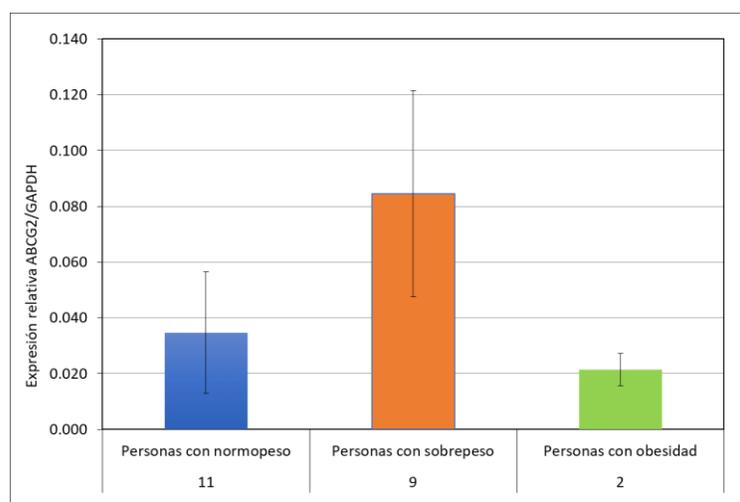
Gráfica 11. Comparación de la expresión relativa de ABCG2 y los niveles ácido úrico en pacientes y controles. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni, $p < 0.05$. AU, ácido úrico; EEM, error estándar muestral.

La expresión de ABCG2 se comparó con algunos parámetros clínicos como el colesterol, HDL, LDL y triglicéridos, los resultados no fueron significativos entre pacientes y controles (Anexos, gráfica 3S-5S). En la gráfica siguiente se presenta el análisis de expresión entre ABCG2 y los niveles de triglicéridos.



Gráfica 12. Análisis de la expresión relativa de ABCG2 en pacientes y controles con respecto a sus niveles de triglicéridos. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni, $p < 0.05$. EEM, error estándar muestral.

Por último, la expresión de ABCG2 también se comparó con el peso (normopeso, sobrepeso y obesidad) de los participantes del estudio. No se encontraron diferencias significativas en los resultados (Gráfica 13).



Gráfica 13. Análisis de expresión relativa de ABCG2 y el peso en los voluntarios del estudio. Los datos están expresados como media \pm EEM, $p < 0.05$. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni. EEM, error estándar muestral.

Se analizó la relación entre expresión de ALPK1 y ABCG2, los dos genes que fueron significativamente altos en pacientes a comparación de los controles, pero se encontró una correlación (Tabla 13).

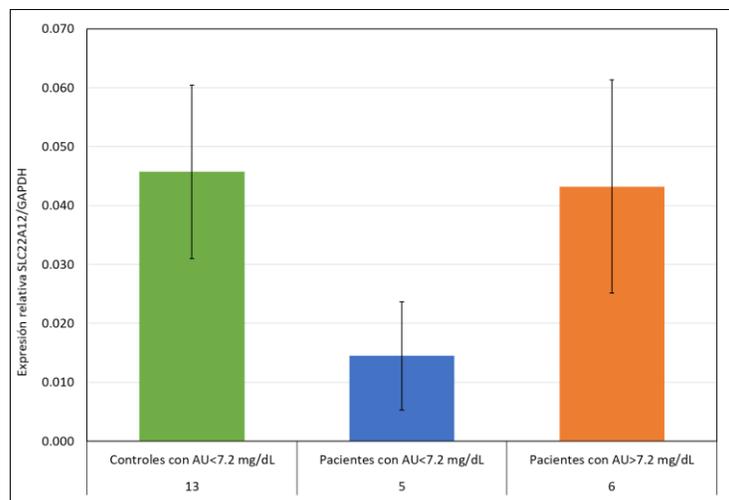
Tabla 13. Correlación entre ABCG2 y ALPK1 en MN.

| Correlaciones | | | ExALP1 | ExABCG2 |
|-----------------|---------|-----------------------------|--------|---------|
| Rho de Spearman | ExALP1 | Coefficiente de correlación | 1.000 | .270 |
| | | Sig. (bilateral) | . | .237 |
| | | N | 23 | 21 |
| | ExABCG2 | Coefficiente de correlación | .270 | 1.000 |
| | | Sig. (bilateral) | .237 | . |
| | | N | 21 | 21 |

ExALPK1 expresión de ALPK1; ExABCG2 expresión de ABCG2 en las células MN.

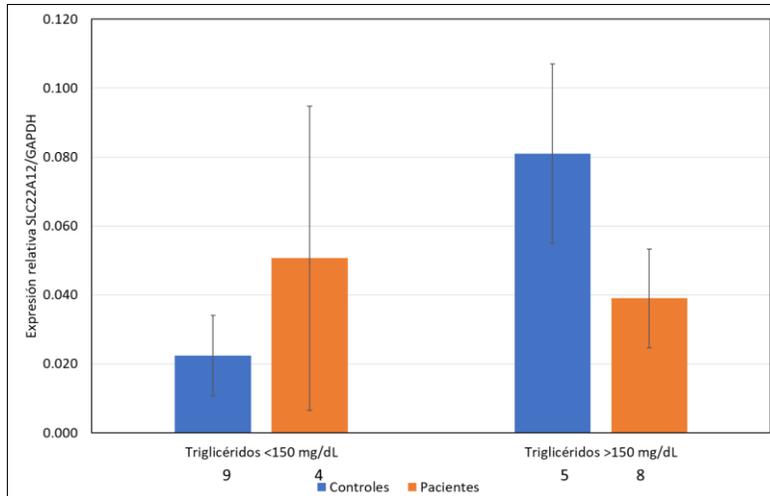
8.5.2 Análisis de expresión de SLC22A12 (URAT1)

Se analizó la relación de la expresión del transportador URAT1 y los niveles de AU (normouricemia e hiperuricemia) de pacientes y controles en las células MN de sangre periférica. No se encontraron diferencias significativas (Gráfica 14).



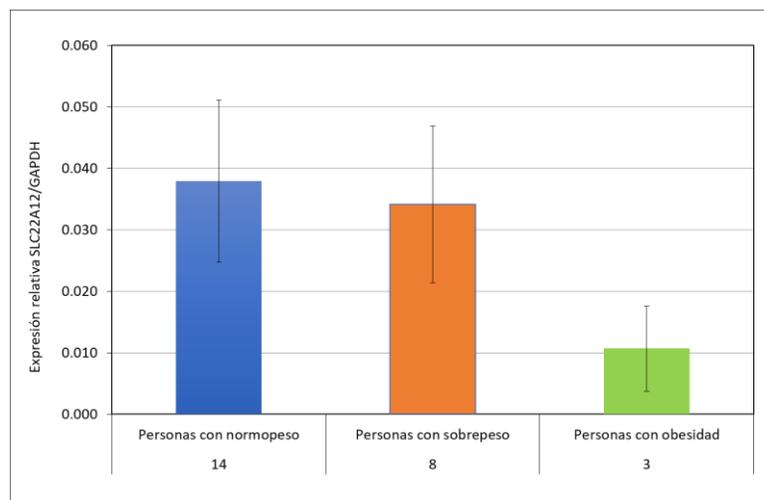
Gráfica 14. Análisis de expresión relativa de SLC22A12 y los niveles de AU en pacientes y controles. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni, $p < 0.05$. AU, ácido úrico; EEM, error estándar muestral.

La expresión del gen de URAT1 también se analizó respecto a los niveles de triglicéridos, HDL, LDL, colesterol (Anexos gráfica 7S-8S) y no se encontraron diferencias significativas entre estos parámetros clínicos en pacientes o controles. En la gráfica siguiente se presenta la expresión de SLC22A12 de pacientes y controles con niveles normales y elevados de triglicéridos.



Gráfica 15. Análisis de expresión relativa de SLC22A12 y los niveles de triglicéridos. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni, $p < 0.05$. EEM, error estándar muestral.

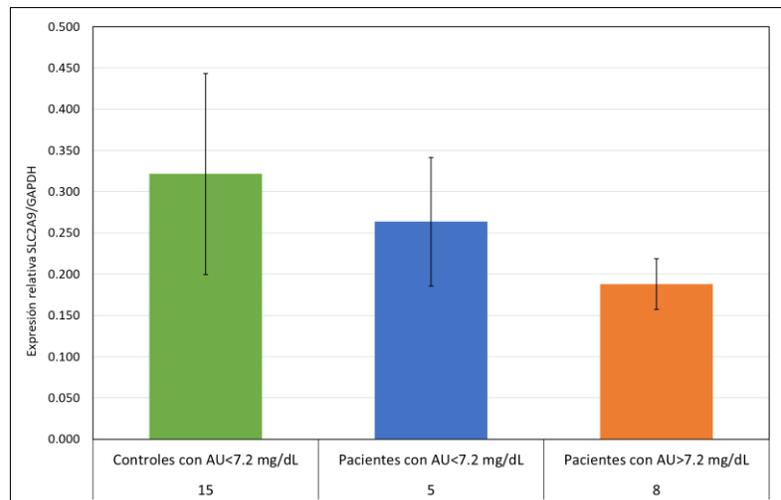
Se realizó un análisis comparativo entre el peso de todos los voluntarios (pacientes y controles) y los niveles de expresión de SLC22A12, existe una menor expresión de URAT-1 en las personas con obesidad (todas son pacientes) sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre los grupos como se observa en la Gráfica 16.



Gráfica 16. Análisis de expresión relativa de SLC22A12 y el peso en los voluntarios del estudio. Los datos están expresados como media \pm EEM, $p < 0.05$. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni. EEM, error estándar muestral.

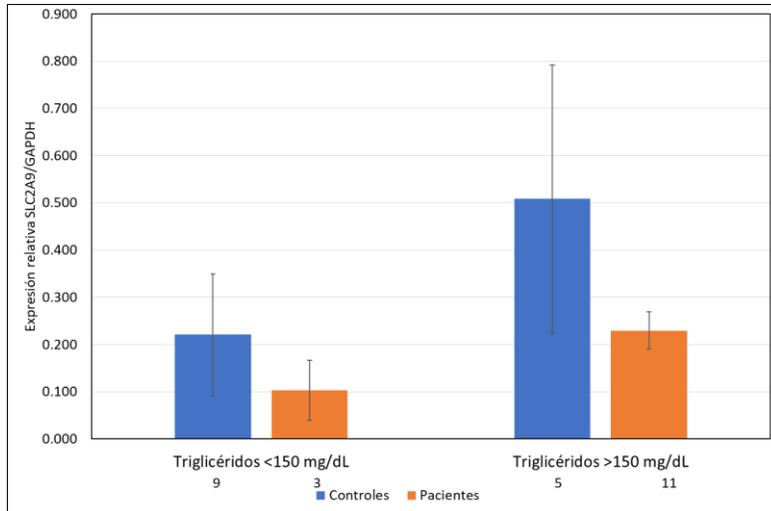
8.5.3 Análisis de expresión de SLC2A9 (GLUT9)

La expresión del transportador SLC2A9 se comparó con los niveles de ácido úrico en pacientes con gota inter-crítica y controles (Gráfica 17). Los resultados no fueron significativos.



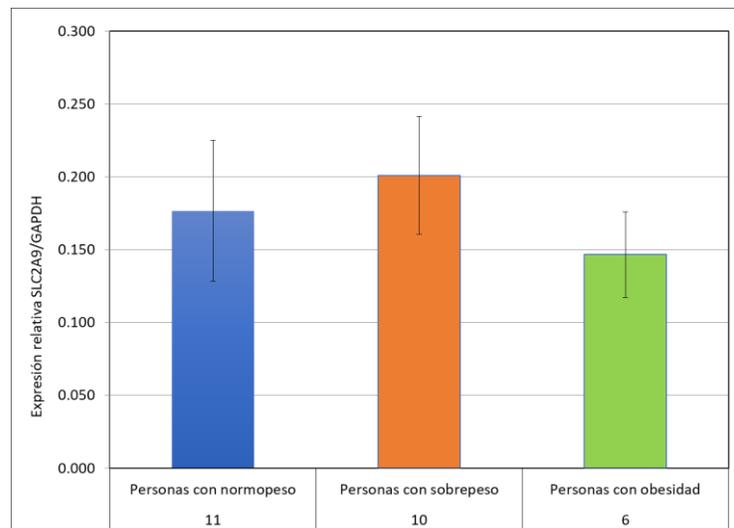
Gráfica 17. Análisis de expresión SLC2A9 y niveles de AU en pacientes y controles. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni. EEM, error estándar muestral.

Se analizó la relación de la expresión de GLUT9 con los niveles de triglicéridos (Gráfica 18), colesterol, HDL, LDL en ambos grupos de estudio (Anexos, gráficas 9S-11S). Los resultados no fueron significativos en ninguna de las comparaciones.



Gráfica 18. Análisis de la expresión de SLC2A9 y los niveles de triglicéridos en pacientes y controles. Los datos están expresados como media \pm EEM, $p < 0.05$. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni. EEM, error estándar muestral.

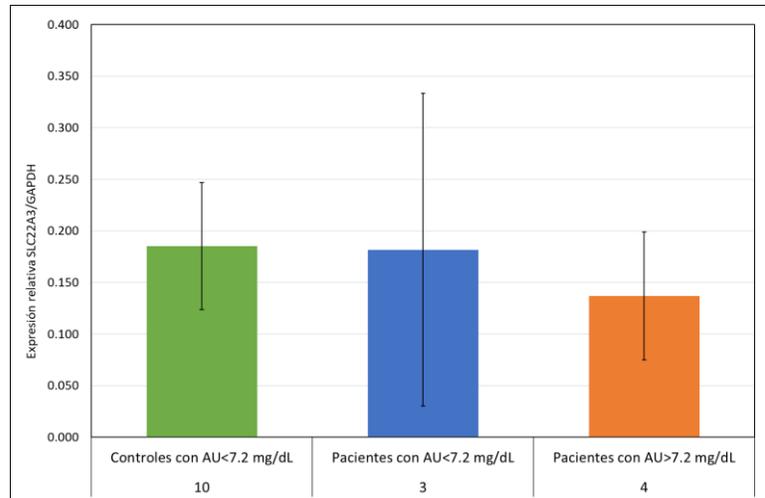
Los niveles de expresión de SLC2A9 se compararon con el peso de los voluntarios, clasificados con normopeso, sobrepeso y obesidad. Las diferencias no fueron significativas (Gráfica 19).



Gráfica 19. Análisis de la expresión de SLC2A9 y el peso de los voluntarios del estudio. Los datos están expresados como media \pm EEM, $p < 0.05$. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni. EEM, error estándar muestral.

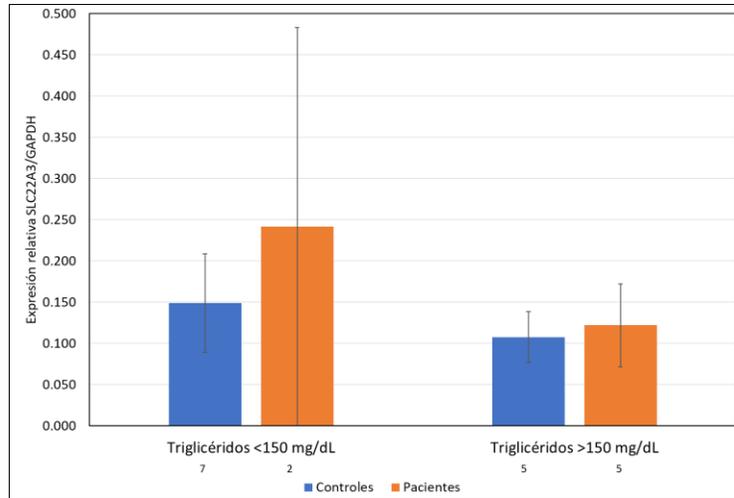
8.5.4 Análisis de la expresión de SLC22A3 (OCT3)

El último transportador de uratos evaluado fue SLC22A3 (OCT3), al igual que en los otros genes se comparó su expresión génica con distintas condiciones clínicas de los pacientes y controles. El primer análisis corresponde a la relación con los niveles altos y bajos de los grupos de estudio. No se encontraron diferencias significativas ante esta condición (Gráfica 20)

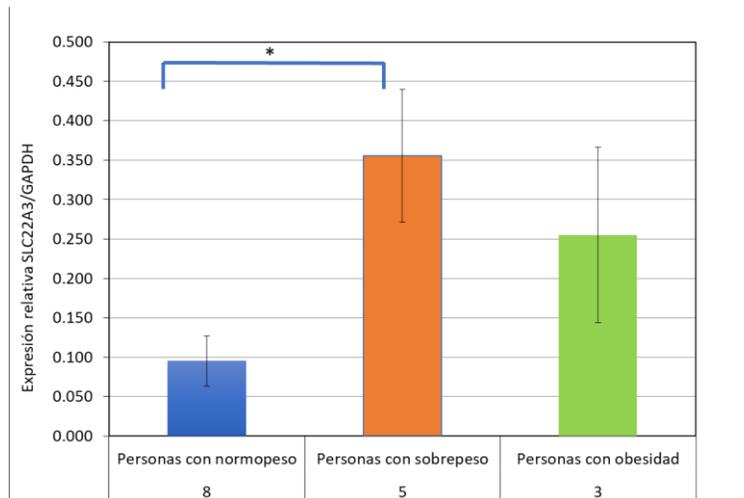


Gráfica 20. Análisis de la expresión de SLC22A3 y los niveles de ácido úrico en controles y pacientes. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni. EEM, error estándar muestral.

Se analizó la expresión de OCT3 con los parámetros clínicos colesterol, HDL, LDL, (Anexos, gráficas 12S – 14S) y triglicéridos, los resultados no fueron significativos entre pacientes y controles en ninguna de las comparaciones. En la Gráfica 21, se presentan la comparación de OCT3 y los niveles de triglicéridos. Por último, se analizó la expresión de SLC22A3 con respecto al peso, la expresión fue significativamente alta en los voluntarios con sobrepeso con respecto a las personas con normopeso (Gráfica 22).



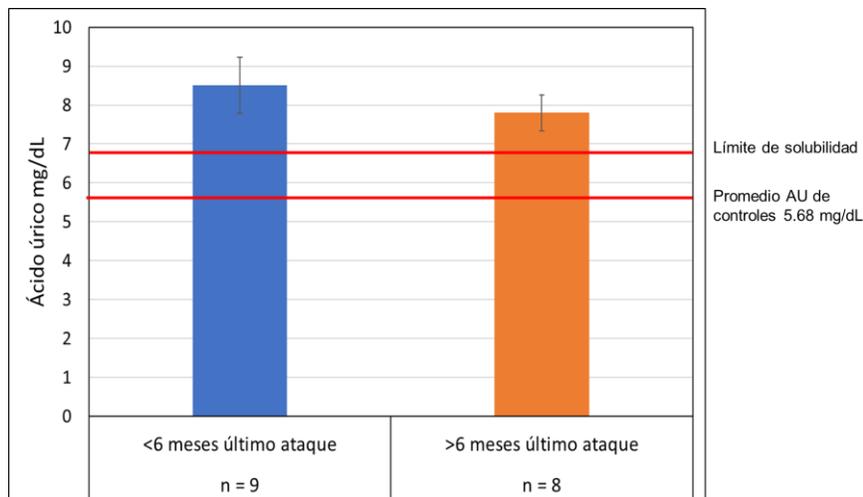
Gráfica 21. Análisis de la expresión de SLC22A3 y los niveles de triglicéridos en pacientes y controles. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni. EEM, error estándar muestral.



Gráfica 22. Análisis de la expresión de SLC22A3 comparada con el peso de los voluntarios. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni, $*p < 0.05$. EEM, error estándar muestral.

8.4 Comparación de los parámetros bioquímicos entre pacientes y controles

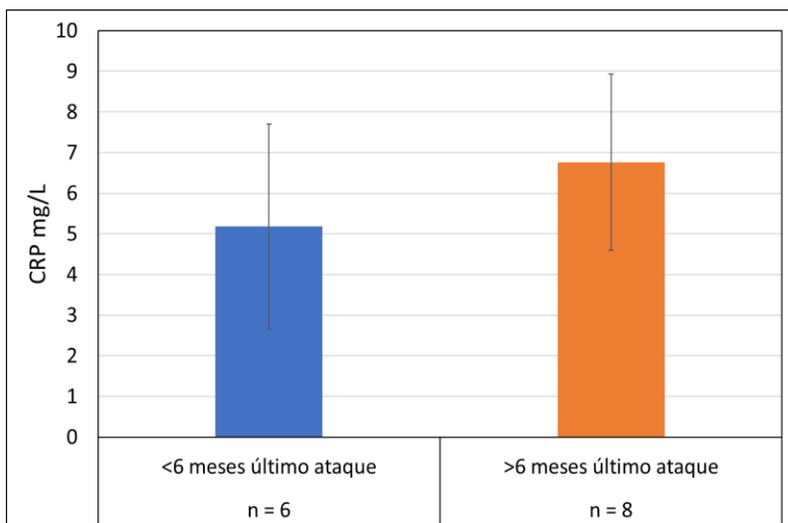
Se analizó la relación de los niveles de AU con los parámetros bioquímicos medidos, con el objetivo de conocer si estos valores se encontraban alterados en el estado inter-crítico y su relación con la enfermedad. En primer lugar, se analizó si los pacientes que tuvieron un ataque más reciente a la toma de muestra tienen niveles más altos de AU con respecto a los que tienen más de 6 meses después de su último ataque. Los resultados indican que no hay diferencia significativa entre los niveles de AU de pacientes con 6 meses posteriores a su último ataque con respecto a aquellos con menos de 6 meses. Sin embargo, sí se observó que, aunque ambos grupos rebasan en límite de solubilidad del AU y de la media de los niveles de AU de los controles, los pacientes con más de 6 meses de sufrir un ataque de gota tienen niveles más bajos de AU a comparación de los pacientes con un ataque más reciente (Gráfica 23).



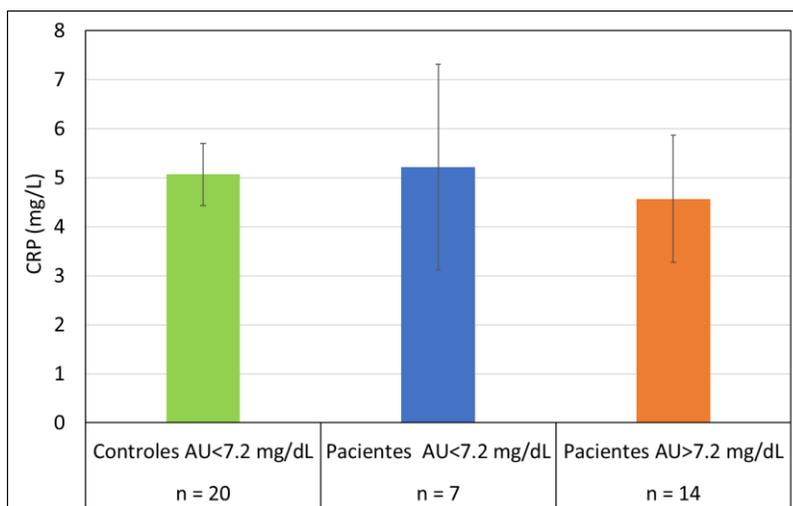
Gráfica 23. Niveles de ácido úrico en pacientes con menos de 6 meses y con más de 6 meses de diferencia del último ataque de gota. Los datos están expresados en media \pm EEM. Prueba t de student, $p < 0.05$. EEM, error estándar muestral.

Se compararon los niveles de PCR en los pacientes con respecto al tiempo del último ataque de gota para saber si existe posibilidad de tener un proceso inflamatorio al momento de la toma de muestra, en la gráfica siguiente se muestran los resultados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Los niveles de PCR

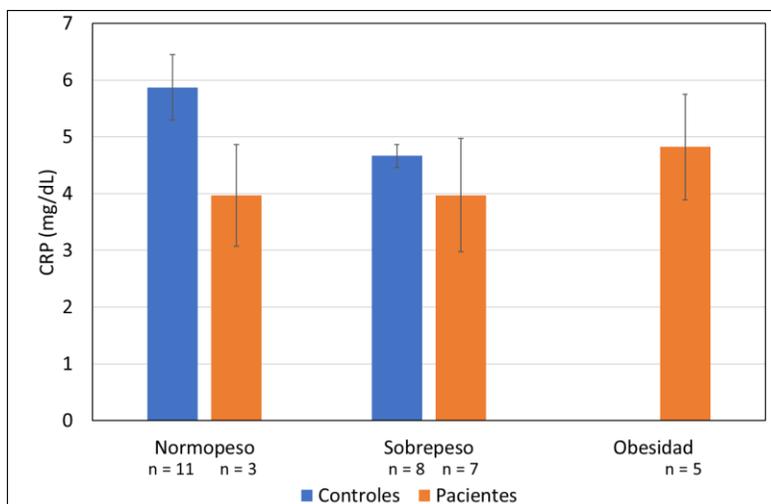
también se compararon con los niveles de AU, pero no se observó una relación clara entre ambos parámetros (Gráficas 24 y 25). Tampoco encontramos diferencias significativas al comparar el peso de los voluntarios con sus niveles de PCR (Gráfica 26).



Gráfica 24. Niveles de proteína C reactiva (PCR) en pacientes con menos de 6 meses y con más de 6 meses del último ataque de gota. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba U Mann Whitney, $p < 0.05$. EEM, error estándar muestral.

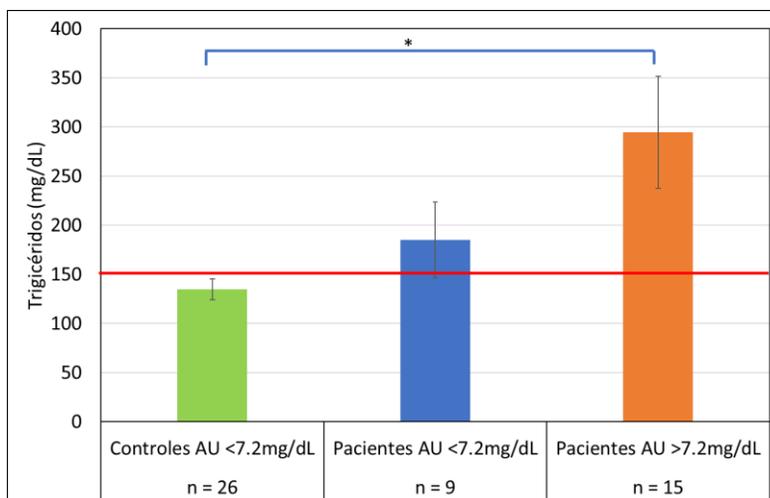


Gráfica 25. Niveles de proteína C reactiva (PCR) comparado con los niveles de ácido úrico en pacientes y controles. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni. EEM, $p < 0.05$. AU, ácido úrico; EEM, error estándar muestral.



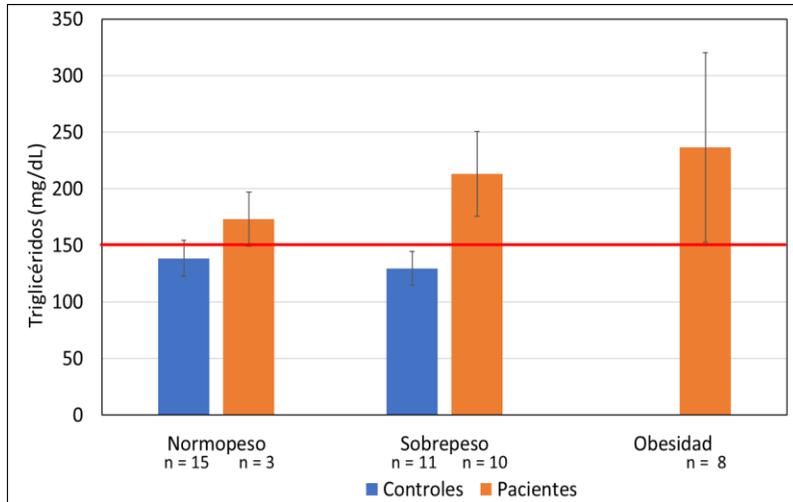
Gráfica 26. Comparación de los niveles de proteína C reactiva (PCR) contra el peso de pacientes y controles. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni, $p < 0.05$. EEM, error estándar muestral.

Se estudió la relación entre los niveles de AU y triglicéridos, LDL, HDL y PCR en pacientes y controles. Para compararlos se clasificaron los grupos de estudio respecto al límite mayor de los niveles de referencia en hombres para el AU (7.2 mg/dL). El primer análisis de AU contra triglicéridos muestra que los controles con normouricemia presentan una media de los valores de triglicéridos por debajo del límite de referencia (150 mg/dL) y menor a la media obtenida de los pacientes con normouricemia e HU. Los resultados fueron significativos entre los controles y los pacientes con HU (Gráfica 27). El 75% de los pacientes presentan hipertrigliceridemia contra un 26.92% de los controles. Los niveles de triglicéridos en los pacientes con normouricemia o HU, se mantienen por arriba del límite de referencia, pero no existe una diferencia significativa entre ellos, sin embargo, si hay diferencia entre los controles normouricemicos y los pacientes hiperuricemicos ver Tabla 10.



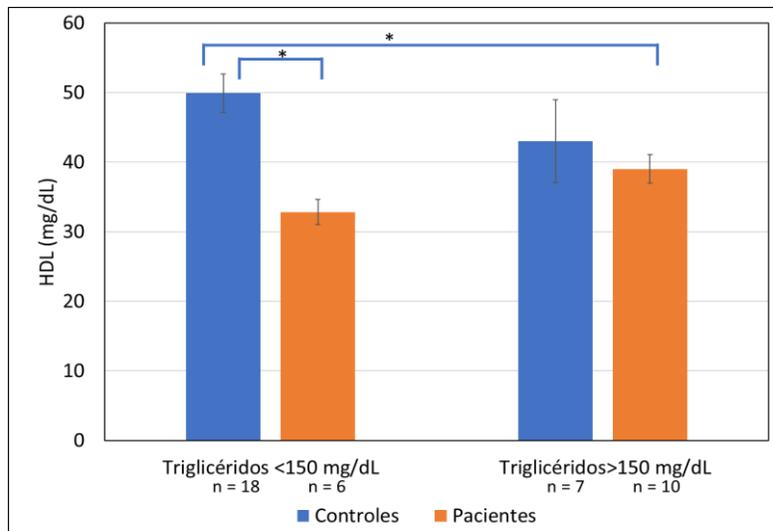
Gráfica 27. Comparación de los niveles de triglicéridos con los niveles de ácido úrico de pacientes y controles. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Games Howell, * $p < 0.05$. AU, ácido úrico; EEM, error estándar muestral.

Se realizaron análisis de la relación entre los niveles de triglicéridos y otros parámetros clínicos en pacientes y controles que fueron clasificados por la ausencia o presencia de hipertrigliceridemia. Los resultados al comparar los niveles de triglicéridos en controles y pacientes con su peso (normopeso, sobrepeso y obesidad) no fueron estadísticamente significativos (Gráfica 28), es importante mencionar que los controles con normopeso y sobrepeso mantuvieron sus niveles de triglicéridos por debajo del límite máximo de referencia, a diferencia de los pacientes que presentan niveles de triglicéridos por arriba de los 150 mg/dL.



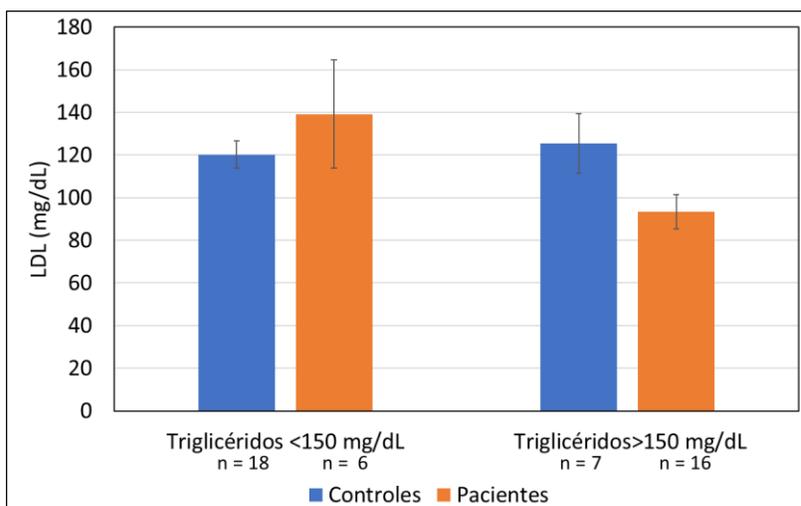
Gráfica 28. Comparación entre los niveles de triglicéridos entre los pacientes y controles con normopeso, sobrepeso y obesidad. La línea roja indica el límite máximo de triglicéridos. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni, $p < 0.05$. EEM, error estándar muestral.

Al analizar los niveles de triglicéridos y su relación con las HDL de pacientes y controles, se encontraron diferencias significativas entre los controles y pacientes con triglicéridos menores a 150 mg/dL, se encontró que los pacientes presentan niveles menores de HDL a comparación de los controles, ésta misma relación significativa se observó entre los controles con normotrigliceridemia y los pacientes con hipertrigliceridemia (Gráfica 29).



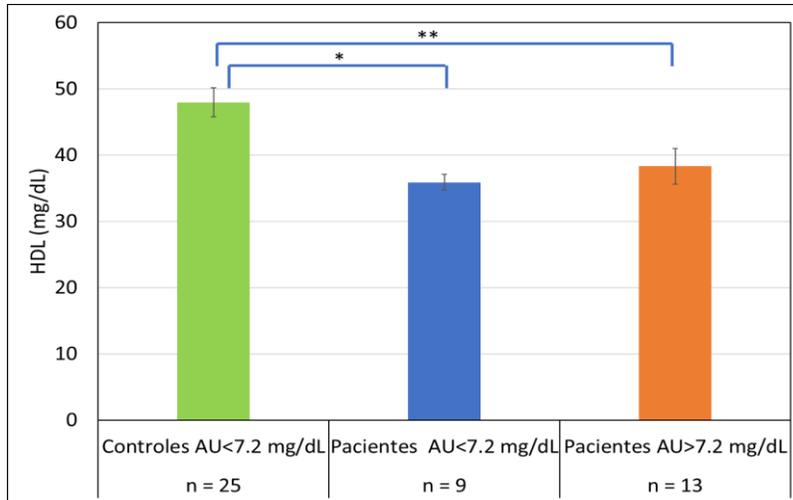
Gráfica 29. Niveles de HDL entre controles y pacientes normotrigliceridemicos e hipertrigliceridemicos. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni. $p < 0.05$; EEM, error estándar muestral.

Al comparar si existía una relación entre los niveles de LDL y triglicéridos en pacientes y controles. Los controles con normotrigliceridemia e hipertrigliceridemia presentan una media de LDL por debajo de 130 mg/dL (límite de referencia), en contraste los pacientes con normotrigliceridemia presentan niveles más altos de LDL. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos, pero se encontró una correlación negativa entre los niveles de triglicéridos y los niveles de LDL (Gráfica 30).



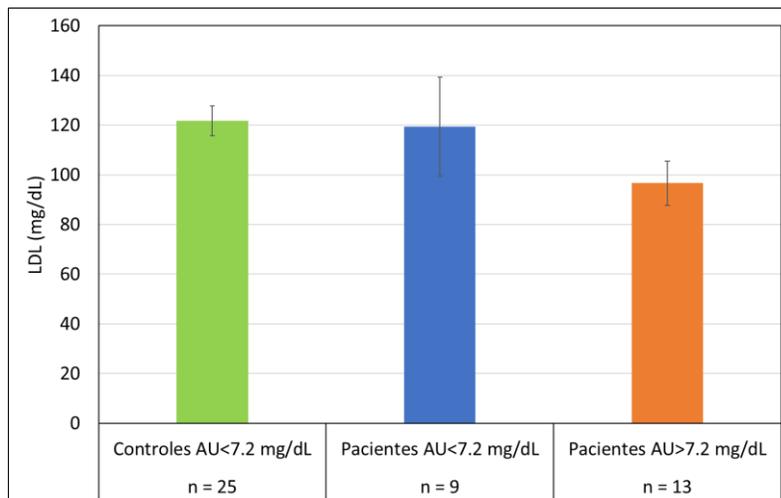
Gráfica 30. Niveles de LDLs en controles y pacientes con normotrigliceridemia e hipertrigliceridemia. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni, $p < 0.05$. EEM, error estándar muestral.

Los resultados para HDLs indican que entre los pacientes ($37.32 \text{ mg/dL} \pm 1.66$) y controles ($47.96 \text{ mg/dL} \pm 2.18$) existen diferencias significativas entre los niveles de HDL, siendo más alta la concentración en los controles. En la comparación entre los niveles de AU en los grupos de estudio y las HDL, encontramos diferencias significativas al comparar a los controles con los pacientes con HU y nomoruricemia, sin embargo, es importante mencionar que en ninguno de los grupos se presentaron valores de HDL por arriba o por debajo de los límites de referencia (30 – 60 mg/dL), ver la siguiente gráfica.



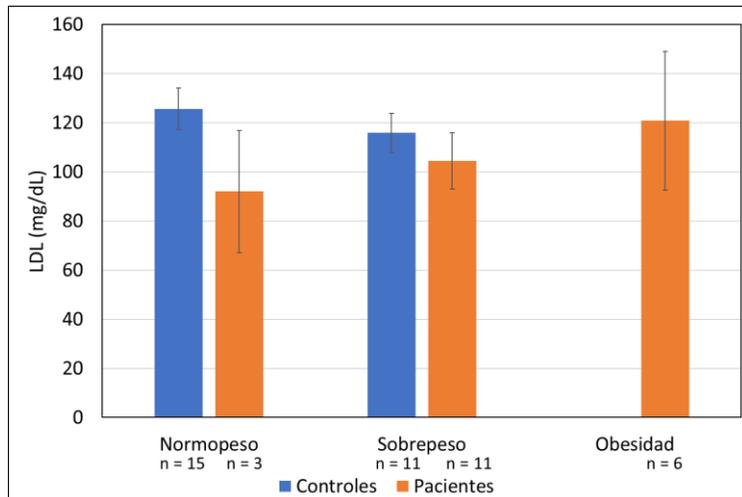
Gráfica 31. Niveles de HDL en controles normouricemicos y pacientes con normouricemia e hiperuricemia. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni, * $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$. EEM, error estándar muestral.

En algunos estudios se ha informado que en personas con obesidad mientras las HDLs bajan, las LDL incrementan y esto se asocia al incremento del AU. Los resultados de la comparación entre los niveles altos y bajos (del límite mayor de referencia) de AU con los niveles de LDL (Gráfica 32) en pacientes y controles, no fueron significativos entre los grupos.



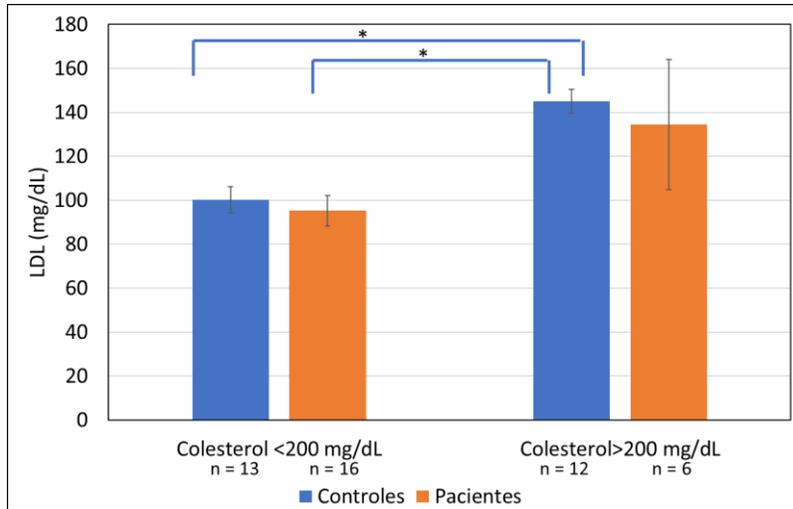
Gráfica 32. Niveles de LDL en controles normouricemicos y pacientes con normouricemia e hiperuricemia. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni, $p < 0.05$. EEM, error estándar muestral.

Se buscó una relación entre los niveles de LDL y peso (normopeso, sobrepeso y obesidad) en los grupos de estudio. Los resultados se muestran en la gráfica siguiente. No se encontraron diferencias significativas entre el peso y LDLs.



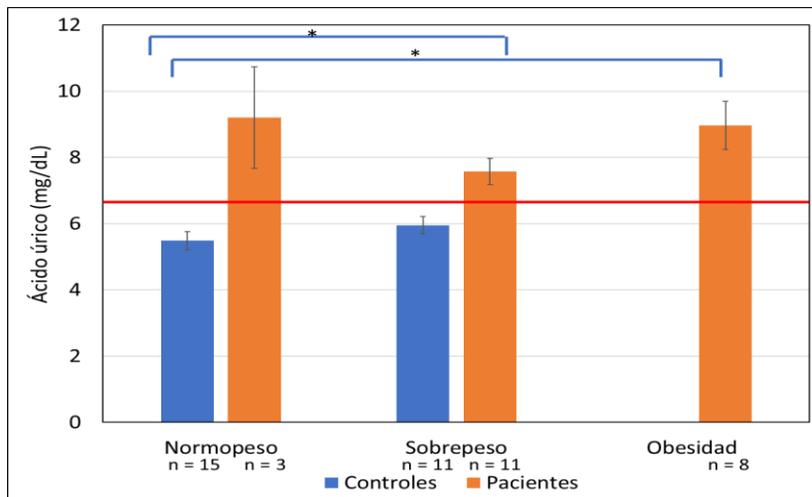
Gráfica 33. Comparación de niveles de LDL con respecto al peso de pacientes y controles. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni, $p < 0.05$. EEM, error estándar muestral.

El siguiente análisis fue la relación entre los niveles de colesterol y LDL de controles y pacientes (Gráfica 34). Ambos grupos se clasificaron de acuerdo con el límite de referencia del colesterol, es decir, el valor deseado de menos de 200 mg/dL y mayor a éste. Se encontraron diferencias significativas entre los controles con normocolesterolemia y los controles con colesterol alto. El segundo resultado significativo fue la comparación de los controles con hipercolesterolemia y los pacientes con valores normales de colesterol, mostrando que entre más altos son los niveles de colesterol más altos son los valores de LDL. Además, se encontró una correlación positiva entre los niveles de ambos parámetros.



Gráfica 34. Niveles de LDL en pacientes y controles con normocolesterolemia e hipercolesterolemia. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni, * $p < 0.05$. EEM, error estándar muestral.

Se analizó la relación del peso (normal, sobrepeso y obesidad, acorde al IMC) y los niveles de AU en controles y pacientes. En el caso de los pacientes con sobrepeso y obesidad los valores de ácido úrico fueron significativamente más altos que en los controles. En la siguiente gráfica (Gráfica 35) se muestran las diferencias significativas en los controles con sobrepeso y pacientes con sobrepeso y obesidad



Gráfica 35. Niveles de ácido úrico en pacientes y controles con respecto a su peso. La línea roja indica el límite máximo de referencia del ácido úrico. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Games Howell, * $p < 0.01$. EEM, error estándar muestral.

9. Discusión de resultados

Uno de los hallazgos más importantes en este trabajo fue la sobre-expresión del gen ALPK1 en los pacientes con gota inter-crítica comparado con los controles, además se observó el incremento significativo de la expresión de éste gen en las personas con obesidad en comparación con las personas con normopeso. En cuanto a los TU, la expresión de ABCG2 se encontró un incremento significativo en los pacientes a diferencia de los controles, mientras que el gen SLC22A3 tuvo una expresión mayor en las personas obesas a diferencia de las personas con normopeso.

Las determinaciones bioquímicas en suero mostraron un incremento significativo en los niveles de ácido úrico y triglicéridos en los pacientes con gota inter-crítica en comparación a los controles sin gota. Así mismo se encontró un incremento en el nivel de HDLs en los controles en comparación a los pacientes.

9.1 Expresión génica en células mononucleares de sangre periférica

Las células del microambiente inflamatorio como neutrofilos, macrófagos y sinoviocitos locales han sido las más estudiadas para entender los mecanismos moleculares de la gota en modelos *in vitro* e *in vivo*¹²⁴. El proceso inflamatorio inducido por los cristales de MSU se conoce bien en los anteriores tipos celulares, aunque también células endoteliales, linfocitos, células dendríticas y condrocitos se han utilizado. Los monocitos y macrófagos principalmente se han estimulado con cristales de MSU *in vitro*, mientras que en ratones se han evaluado linfocitos y células mononucleares principalmente. Se conoce muy poco sobre si los monocitos o células mononucleares responden a la presencia de altos niveles de ácido úrico en sangre activando vías no solo proinflamatorias si no de inducir el metabolismo de los cristales presentes. Por este motivo se evaluó si las células mononucleares de sangre periférica de pacientes con gota en periodos inter-críticos son capaces de modificar su expresión de genes de inflamación y transportadores de uratos especialmente en un estado de HU latente.

9.2 Expresión de genes de inflamación en células MN de pacientes con gota intercrítica.

Los monocitos y linfocitos de sangre periférica pueden responder a estímulos inflamatorios activándose y expresando moléculas proinflamatorias como IL1 β , TGF- β , IL8, entre otras. Las concentraciones altas de ácido úrico en sangre con la posterior deposición de sus cristales en las articulaciones activan la inflamación innata como se ha mencionado anteriormente, siendo las células más estudiadas macrófagos y neutrofilos, sin embargo el microambiente de exposición a cristales de ácido urico incluye a más tipos celulares como el endotelio vascular, sinoviocitos, condrocitos, linfocitos y monocitos que en diversos sitios pueden estar activando y alertar sobre cambios provocados por la desregulación de los niveles de ácido úrico. Si cada una de estas células puede responder de forma específica al estado metabólico alterado de la gota nos permitirá conocer parte de la progresión y evolución de la enfermedad.

9.2.1 Expresión diferencial de ALPK1 en células MN

La proteína cinasa ALPK1 se ha relacionado recientemente al proceso inflamatorio en gota, aún se desconoce por completo su papel en la enfermedad. Un estudio publicado en 2011⁸³ describió una sobre expresión de ALPK1 en células de pacientes con gota. En el mismo estudio, se demostró que al hacer un *knockdown* en células THP1 y exponerlas a diversas concentraciones de CUMs se disminuye la expresión de IL1 β , TNF α e IL8, concluyendo que la participación de ALPK1 favorece a la inflamación en gota y proponen un mecanismo mediante la fosforilación sinérgica de ERK1/2 y p38⁷⁷. Otro de los posibles mecanismos de la acción de ALPK1 en gota se sugirió en el 2016 por Lee Chin-Pin et al⁷⁸, en modelos *in vitro* de células THP1 determinaron que ALPK1 participa en el transporte vesicular de TNF α mediante la fosforilación de la miosina IIA que es necesaria para su liberación cuando las células se exponen a los CUMs en los ataques de gota. Al exponer los cultivos celulares a diferentes concentraciones de colchicina, disminuyó la expresión de miosina IIA y que en conjunto con la administración de benzobromarona disminuía hasta un 75% de la expresión de la proteína, sin embargo, no se afectaba la expresión de ALPK1.

En este trabajo, se evaluó la expresión génica de ALPK1 en células mononucleares de sangre periférica, con la finalidad de saber si estas células eran capaces de responder al estado metabólico alterado de los pacientes que tuvieron un ataque agudo reciente o que estén cerca de otro (periodo inter-crítico); se encontró una expresión de ALPK1 significativamente alta en los pacientes gota respecto a los controles. En el estudio de Lee Chin-Pin, al comparar la expresión proteica de ALPK1 en células mononucleares de pacientes con gota aguda y controles, los pacientes sobre expresaron la proteína independientemente si recibían tratamiento o no ⁷⁸. Estos hallazgos y los resultados obtenidos en este trabajo sugieren que en sangre ALPK1 puede ser un gen que se activa para favorecer el estado inflamatorio de exposición a los cristales y al estado metabólico alterado, aunque probablemente en riñón o intestino la proteína tenga un efecto más pronunciado sin embargo aún no se ha comprobado su papel tejido específico.

Un estudio en modelos murinos se describió que después de la administración de urato de sodio no cristalizado aumentó los niveles de expresión de ALPK1 en el riñón, sugiriendo que podría participar en la homeostasis de los niveles de AU ¹²⁵. Se ha descrito también en cultivos de células de riñón humano que la sobreexpresión de ALPK1 puede regular negativamente la expresión de URAT1 ⁷⁹ quien se encarga de la reabsorción de ácido úrico, pero no sabemos si esto sucede de la misma manera en células de sangre periférica.

Se sabe que existe una relación entre los bajos niveles de testosterona séricos y procesos inflamatorios como artritis, DM, ECV y obesidad ¹²⁶. En el 2015, un estudio en células Leydig, THP1 y modelos murinos demuestra que ALPK1 disminuye la producción de testosterona. Se propone que hay una regulación entre los altos niveles de expresión ALPK1, los bajos niveles de testosterona y el incremento de citocinas proinflamatorias ^{126c}. Esta relación podría explicar porque al agrupar a los voluntarios (pacientes y controles) acorde a su peso, se encontró una mayor expresión de ALPK1 en las personas obesidad comparadas con las personas con normopeso. Para comprobar que existe esta relación, sería importante medir la testosterona en suero

de los voluntarios y correlacionarla con los niveles de expresión de ALPK1 y el peso. Por lo tanto, ALPK1 podría ser un fuerte candidato para ser parte del sistema regulador efector positivo de la inflamación en los pacientes con gota y en periodos inter-críticos donde puede haber inflamación subclínica.

9.2.2 Expresión de TLR4 en células MN

Los periodos de inflamación durante un ataque agudo en gota son consecuencia del reconocimiento de los CUMS a través de receptores como TLR4 que inducen la activación del inflamasoma y con ello, la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias. El AU en su forma soluble es un patrón molecular asociado a daño (DAMP) y se ha relacionado directamente al desarrollo de enfermedades crónicas.

Para saber si hay una relación entre la expresión de TLR4 con los niveles de ácido urico en nuestra población tanto de controles como de pacientes evaluamos la expresión del gen de TLR4 en las células mononucleares. Los pacientes con HU evaluados presentaron niveles más altos de expresión de TLR4 que los controles y en comparación con los pacientes normouricemicos, sin embargo, no fue significativa esta diferencia, por lo que habría que comparar en personas con ataque agudo o analizar en polimorfonucleares o en sangre completa. En un estudio *in vitro* del 2015, se observó que en células humanas de riñón (PTECs) los niveles altos de AU en su forma no cristalizada aumentan la expresión de TLR4, NLRP3, Caspasa 1, IL1 β e ICAM1 ¹²⁷. En el 2017 un estudio describió que el AU genera un ambiente hipóxico en macrófagos humanos, induciendo la producción de IL1 β por la vía de NLRP3 ⁵⁶. En ese mismo año, Crisan et al.¹²⁸, publicaron que células mononucleares de sangre periférica aisladas de pacientes con gota y estimuladas con AU expresaron TLR4, TLR2 y hay producción de IL6 e IL1 β , proponiendo que se sigue la vía de Akt-PRAS40.

La obesidad y sobrepeso son estados metabólicos que se caracterizan por mantener un estado inflamatorio debido a la síntesis PCR y de citocinas como IL6, TNF α , IL1 β ¹²⁹. Los ácidos grasos saturados, en altas concentraciones, son reconocidos por receptores TLR4 de macrófagos y adipocitos que activan la vía de

inflamación de NF-kB¹³⁰. Se ha encontrado que en células MN de sangre periférica de personas con sobrepeso y obesidad hay un incremento en la expresión de TLR4, TLR2 y MyD88, que son claves en el proceso de inflamación¹³¹. Además, se conoce que en modelos animales el estímulo de TLR4 con ácidos grasos libres y con triglicéridos, activa la vía de señalización de este transportador¹³². Aunque los pacientes tienen más prevalencia de sobrepeso y obesidad, no encontramos diferencias significativas al comparar los niveles de expresión de TLR4 respecto al peso ni triglicéridos.

9.2.3 Expresión de IL1 β en células MN

La citocina IL1 β , es una de las citocinas clásicas producidas por monocitos y macrófagos activados por el reconocimiento y fagocitosis de los CUMs en los ataques agudos de gota¹⁰¹; esta citocina también favorece la síntesis de otras citocinas para mantener el estado inflamatorio. En un estudio del 2017, realizado por Crisan et al.¹²⁸, se describió que los monocitos CD14+ de pacientes con gota expresaban niveles más altos de IL1 β comparado con controles sanos; de forma *in vitro* demostraron que las células mononucleares estimuladas con ácido úrico aumentaban la expresión de IL1 β ¹²⁸.

Se analizó la expresión de IL1 β como un marcador de activación inflamatoria en las células MN para saber si los pacientes en periodos inter-críticos todavía tienen células activadas con señales inflamatorias, pero no encontramos diferencias significativas con los controles. Tampoco encontramos variación en la expresión al comparar a controles normouricemicos con pacientes hiperuricemicos. Estos resultados sugieren un delgado equilibrio entre el estado de HU del paciente con su estado metabólico (lípidos, HDLs, glucosa) donde existen factores además del ácido urico (dislipidemias, infecciones, daño tisular, entre otros) que podrían mantener un proceso inflamatorio que más adelante lleve a un nuevo ataque. Este equilibrio debe considerar también el tiempo en que el paciente mantiene o deja de tomar medicamento para controlar los parámetros metabólicos anteriores. Al comparar la expresión de IL1 β con el peso de los voluntarios, encontramos una tendencia de mayor expresión en las personas con obesidad con respecto a las personas con sobrepeso y normopeso. En personas con

desordenes metabólicos como la obesidad, se ha reportado que en tejido adiposo hay un incremento en la secreción de citocinas inflamatorias por la activación de la caspasa 1 vía NLRP3 ¹³³. Este hallazgo también fue reportado en células MN de las personas con obesidad y sobrepeso, que en un inicio sobre-expresaban IL1 β , IL1R, IL16 y tras perder peso bajan la expresión de estas citocinas en sangre. En conjunto la expresión de ALPK1 puede ser más importante como un marcador de inflamación en periodos inter-críticos en comparación a TLR4, IL1- β y PCR, ensayos longitudinales con los mismos pacientes y en comparación a personas con ataque agudo, nos podrán decir si este perfil se mantiene o no.

9.3 Expresión de transportadores de uratos en células MN de pacientes con gota inter-crítica

La depuración renal es un proceso clave para mantener la homeostasis en los niveles séricos de ácido úrico, que se realiza mediante los transportadores de uratos. Estas proteínas se expresan de manera tejido-específica en la membrana apical de células de riñón, células hepáticas e intestinales. Las concentraciones de ácido úrico, el equilibrio entre aniones y cationes e incluso fármacos pueden favorecer la sobre expresión o inhibición de los transportadores en los diferentes tipos celulares. No se conocía si los monocitos y linfocitos pueden expresar los genes de transportadores de uratos ante las variaciones de ácido úrico o el estado metabólico alterado en pacientes con gota inter crítica. Se analizó la expresión de genes de transportadores de uratos asociados a hiperuricemia y gota en células mononucleares tomando en cuenta que son células expuestas a altas concentraciones de ácido urico.

9.3.1 Expresión de ABCG2 en células MN

El transportador ABCG2 participa en la eliminación de xenobióticos y ácido úrico, ayuda a mantener la homeostasis de los niveles séricos de uratos. Su función es tejido específico. En el año 2008, Huls et al.¹³⁴, demostró la expresión de ABCG2 en células del túbulo proximal del riñón, participando en la excreción de fármacos, sustancias tóxicas y ácido úrico ¹³⁴. A pesar de tener una función reconocida e importante en el riñón, se han reportado diversos trabajos con más funciones para este transportador

en otros tejidos. Un estudio publicado por Hosomi et al.¹³⁵, sugiere que la mayor expresión y funcionalidad de este transportador es en las células epiteliales de intestino (yeyuno, íleon y colon) en las cuales puede participar en la excreción del ácido úrico y absorción de nutrientes o fármacos ¹³⁵. El transportador ABCG2 también se ha encontrado altamente expresado en la membrana apical de sincitiotrofoblastos placentarios, en donde participa en la eliminación de sustancias tóxicas del compartimiento fetal a circulación materna para brindar protección al feto ¹³⁶. En este estudio analizamos la expresión de algunos transportadores como ABCG2 para saber si las células MN son capaces de responder a las altas concentraciones de ácido úrico o están o mantienen activo el gen en respuesta a su presencia, encontramos una mayor expresión significativa de ABCG2 en las células MN en los pacientes a comparación de los controles. La desregulación en la expresión proteica de ABCG2 se ha asociado también a alteraciones metabólicas como la HU, hipertensión y en enfermedades como la gota y daño renal ¹³⁷.

En la población de pacientes estudiada no se encontraron diferencias importantes al comparar con el estado hiperuricémico y trigliceridemia de todos los voluntarios para saber si el aumento en la expresión se relaciona con los niveles de ácido úrico o de triglicéridos en sangre. Existen pocos reportes de la expresión de ABCG2 en células mononucleares relacionadas a altos niveles de ácido úrico y gota. La mayoría de ellos evalúan en sangre completa para estudios de polimorfismos ^{105, 114, 138}. Un estudio publicado en el 2017, identificó en la población Han de Taiwan que la presencia de este polimorfismo, en conjunto con polimorfismos en ALPK1, SLC2A9 y SLC22A12, podrían significar hasta un 99% de riesgo de padecer gota ¹³⁹. Al evaluar la expresión de los mismos genes que en este estudio, se encontraron sobre expresados ALPK1 y ABCG2 en los en pacientes con gota inter-crítica sin embargo no se observó una correlación con sus parámetros bioquímicos.

Un estudio publicado en el 2018 por el grupo de Chen et al.¹⁴⁰, encontró que las líneas celulares de intestino (HT29 y Caco-2) estimuladas con ácido úrico soluble inducen la sobreexpresión de ABCG2, facilitando su translocación a la membrana plasmática y

como consecuencia incrementando su actividad ¹⁴⁰. Se desconoce si las altas concentraciones de AU o el estado metabólico alterado de los pacientes con gota puedan inducir la expresión de ABCG2 en otros tipos celulares (endotelio, sinoviocitos, macrófagos) del microambiente de la gota que nos ayuden a entender los mecanismos moleculares del paciente en estado inter-crítico. El estudio del grupo de Chen Mo, et al es el único que menciona un mecanismo celular específico en células intestinales, pero hace falta ver si esto sucede en un modelo animal o en pacientes con HU en intestino u otros tejidos. En este trabajo describimos por primera vez un incremento significativo de la expresión del gen de ABCG2 en células mononucleares de sangre periférica en pacientes hiperuricemicos con gota inter-crítica, aunque no sabemos qué tan importante es este cambio fisiológicamente y si pasa en otros tejidos en el ataque agudo. El seguimiento de este hallazgo en caso de mantenerse en diversas poblaciones de pacientes podría, sugerirnos un posible uso como biomarcador del estado metabólico alterado del paciente con artritis gotosa.

9.3.2 Expresión de SLC22A12 en células MN

El transportador URAT1 (SLC22A12) participa en la reabsorción de AU a nivel renal por lo que es importante para mantener la homeostasis de los niveles séricos de AU. Este TU está expresado basalmente en la membrana apical del tubo proximal del riñón ⁸⁶. Price et al.¹⁴¹, observaron que la HU estimula la proliferación de células VSMC y síntesis de PCR proponiendo que los transportadores de uratos son los responsables de la captación del AU en el endotelio vascular ¹⁴². Ellos demostraron *in vitro* que la membrana de células humanas de aorta VSMC, estimuladas y no estimuladas por AU, expresan URAT1; comprobaron que el uso de probenecid bloquea la reabsorción de AU en estas células ¹⁴¹. Una segunda investigación del 2013¹⁴³ demostró que la expresión de los transportadores de uratos no es exclusiva del riñón. Ikarashi et al.,¹⁴³ describieron la expresión de URAT1 en el citoplasma de células de glándulas salivales mediante inmunohistoquímica. Se evaluó la expresión de URAT1 en células MN de sangre periférica de pacientes con gota inter-crítica con o sin HU; sin embargo, no encontramos diferencias significativas en la expresión de URAT1 entre los controles y pacientes. A nivel renal se ha propuesto que la alta expresión de ALPK1 regula de

manera negativa a URAT1 ⁷⁹, pero se desconoce si esto sucede en células de sangre periférica. Un estudio en modelos murinos describe que hay un incremento en la proteína de URAT1 en riñón en ratones obesos que los de normopeso ¹⁴⁴. La expresión de URAT1, también se comparó con el peso de los voluntarios, pero no se encontraron diferencias en la expresión del transportador en estos grupos. En este trabajo, encontramos mayor expresión de ALPK1, pero no queda claro si regula a URAT1. Si se aumenta el tamaño de la muestra para clasificar mejor la progresión de la gota en los pacientes y se realizan experimentos *in vitro*, inhibiendo ALPK1 y URAT1 en cultivos de células MN, se podría corroborar si existe esta regulación en células de sangre periférica.

9.3.3 Expresión de GLUT9 en células MN

El transportador GLUT9 (SLC2A9) es un transportador de alta afinidad para la secreción y reabsorción de ácido úrico, pero baja afinidad para el intercambio de glucosa o fructosa ^{91b}. Se reconoce que es uno de los principales reguladores de la homeostasis del AU sérico. La función de este transportador es tejido específica ¹⁴⁵ e incluso se ha demostrado su expresión en diferentes tipos celulares epiteliales polarizados ¹⁴⁶. Por ejemplo, en el hígado participa en la secreción del ácido úrico, pero en riñón se encarga de la reabsorción de uratos al expresarse en las células de la membrana apical (GLUT9a) y basolateral (GLUT9b) del túbulo proximal ¹⁴⁷. Bosch et al., ¹⁴⁸ comprobaron en modelos que las membranas celulares de enterocitos del intestino expresan GLUT9, contribuyendo a la eliminación del AU. En placenta el transporte de AU se realiza mediante la expresión de esta proteína en las células del sincitiotrofoblasto y una desregulación del transportador se asocia a HU en preclamsia. Por otro lado, el grupo de investigación de Doege et al. ^{91a}, demostraron mediante *Northern blot* la presencia de mRNA de GLUT9 en leucocitos de sangre periférica; en este estudio únicamente se caracterizó la función de transporte de glucosa. Se analizó la expresión de GLUT9 en las células MN de sangre periférica pero no se observaron diferencias significativas entre los pacientes y controles. No se encontraron diferencias de expresión ante altos o bajos niveles de AU sérico en los voluntarios. Esto podría deberse a la funcionalidad tejido específica del transportador, por lo que habría que

medirlo en células de glándula salival, sangre completa y neutrófilos para observar posibles cambios.

Un estudio realizado por Shikhman et al.⁹³, describió que GLUT9 además de participar en el intercambio de glucosa, fructosa y ácido úrico, también podría participar en la respuesta inflamatoria en condrocitos. En su estudio al exponer células de cartílago humano a IL1 β se reportó un incremento en la expresión del RNAm del transportador. Sería interesante analizar si en células MN también se observa un efecto positivo en la regulación de la expresión del transportador cuando se encuentra un estado inflamatorio, así como en los ataques agudos de gota.

9.3.4 Expresión de SLC22A3 en células MN

El transportador OCT3 (SLC22A3) es un transportador que media el transporte de xenobióticos y participa en el intercambio de histaminas y catecolaminas¹⁰⁰. El trabajo de Slitt et al.,¹⁴⁹ se caracterizó la expresión de los OCTs en modelos murinos y determinaron que la expresión de OCT3 es mayor en vasos sanguíneos, piel y timo pero que hay una expresión media en intestino, riñón, cerebro, bazo. La menor expresión se presenta en hígado, próstata, vejiga. En otro estudio del 2013 se demostró que OCT3 tiene una expresión y funcionalidad tiempo específico en la placenta humana. Una menor expresión de SLC22A3 ocurre en etapas primarias de la gestación para brindar mayor protección al feto, en contraste con etapas más avanzadas de la gestación que aumenta su expresión, pero permite menor intercambio de MPP de la madre al feto¹⁵⁰. Los informes de expresión media en riñón y algunos estudios de polimorfismos para evaluar daño renal por xenobióticos y su alta expresión en algunos tipos de cáncer nos hizo pensar que podría estar alterado algún gen de esta familia en pacientes con gota en población HU¹⁵¹, sin embargo no encontramos diferencias de expresión en pacientes con los niveles de ácido úrico, medicamentos usados y con los controles sin gota que pudieran indicar una desregulación en la expresión del gen en nuestra población de estudio, aunque existen reportes de la expresión de proteínas de la familia como OCT4 en células mononucleares¹⁵². Sin embargo, si se encontró una expresión más alta y significativa del gen en personas

con sobrepeso en comparación a controles con normopeso. Hay informes de incrementos en la expresión de OCT2 y OCT3 en riñones de ratones obesos con nefrotoxicidad a gentamicina ¹⁵³ y polimorfismos del gen asociados a enfermedad arterial coronaria en varones ^{98, 116, 154}. Estos estudios son pocos para saber si existen un papel significativo de este gen en relación con el sobrepeso y obesidad y si esto es importante en la progresión de la gota. Una mayor población de pacientes obesos y no obesos podría ayudarnos a corroborar esto. En modelos murinos Vialou et al. ¹⁵⁵, propusieron que OCT3 ayuda a censar los cambios en la osmolaridad sanguínea, por lo que participa en la absorción y regulación de los niveles de sal. Existe un estudio donde se evaluaron a personas con dieta alta y baja en sal y esto modifica sus niveles de ácido úrico en plasma y orina, por lo que se propone que el sistema renina angiotensina puede ser el medio por el cual se regulan los niveles de ácido úrico en sangre, ya que de manera inversa se conoce bien que el ácido úrico alto puede favorecer la hipertensión arterial a largo plazo en pacientes con gota. No se encontró un incremento en la expresión ni relación con hipertensión arterial o con algún parámetro metabólico en este gen, pero sí encontramos una expresión diferencial entre los voluntarios con normopeso y sobrepeso. Un estudio en modelos animales midiendo la presión sanguínea, cambios en la dieta y en la presión podría sugerirnos que podría suceder con OCT3 e hipertensión en los pacientes.

9.4 Niveles de ácido úrico y su relación con parámetros clínicos en gota

En este estudio se compararon a 24 pacientes hombres con gota inter-crítica y 26 controles, dentro de los parámetros clínicos evaluados encontramos diferencias significativas en los niveles de ácido úrico, triglicéridos, HDL, peso, edad e hipertensión entre pacientes y controles sin gota y sin hiperuricemia. Uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de gota es la hiperuricemia, ya que altos niveles de ácido úrico sérico en conjunto con factores fisicoquímicos (temperatura, pH, presión osmótica, entre otros) favorecen a la formación y precipitación de CUMs. En los pacientes el nivel promedio de ácido úrico fue más alto que en los controles, este valor está por arriba del límite de solubilidad de 6.8 mg/dL y por arriba del límite máximo de referencia de 7.2 mg/dL, es decir que en los pacientes a pesar de estar fuera de la

sintomatología del ataque agudo por largo o poco tiempo, es frecuente que estén en hiperuricemia y en el caso de algunos, aún con tratamiento de alopurinol.

La guía publicada por ACR/EULAR ¹⁵⁶ recomienda a los pacientes mantener sus niveles de ácido úrico por debajo del límite de su solubilidad para prevenir ataques posteriores, sin embargo, al comparar los niveles de ácido úrico de los pacientes que habían sufrido un ataque de gota en menos de 6 meses a la toma de muestra con aquellos con más de 6 meses, se observa que en ambos periodos hay hiperuricemia lo que sugiere una mayor probabilidad de presentar ataques agudos más adelante, es importante recordar que estos pacientes no tienen supervisión de un especialista en reumatología, así como un adecuado tratamiento de su enfermedad ya que en algunos casos tampoco han recibido atención médica constante.

9.5 Proteína C reactiva en gota

Los niveles de PCR fueron más altos en pacientes que en los controles, pero sin encontrar diferencias significativas. En un estudio se sugiere que los niveles de PCR elevados reducen la síntesis de óxido nítrico en las células endoteliales, lo que favorece al desarrollo de hipertensión, condición clínica que está altamente ligada a inflamación ¹⁵⁷. Se ha informado que en hipertensión se mantiene un estado inflamatorio subclínico ya que se mantienen elevadas IL1 β e IL18 como consecuencia de la activación del inflammasoma y de la generación de ROS ¹⁵⁸. En los pacientes de nuestro estudio encontramos una correlación positiva ($\rho= 0.456$, Spearman) entre los niveles de PCR e hipertensión. En población general se ha descrito una asociación de hipertensión con niveles altos de PCR, lo mismo que en personas con diabetes, obesidad y personas con obesidad y diabetes, esto sugiere un estado inflamatorio presente en personas con hipertensión y alteraciones metabólicas. El estado inflamatorio puede ser monitoreado clínicamente mediante la determinación de la PCR en suero para artritis reumatoide pero todavía está en discusión su uso para enfermedades como la gota ¹⁵⁹. En la gota aguda se conoce que los depósitos de cristales de urato monosódico inducen un estado inflamatorio pero que no necesariamente se asocian simultáneamente a hiperuricemia en el paciente. En

nuestro estudio no encontramos una relación entre el incremento de PCR a hiperuricemia y tampoco al tiempo del último ataque agudo, sin embargo, hay estudios como el de Wako Urano et al. ¹⁶⁰, en el que se encuentran mayores niveles de PCR e IL6 en pacientes con gota aguda al medirse con respecto a su etapa inter-crítica en los mismos pacientes ¹⁶⁰. El estudio de Wako Urano sugiere que si la determinación de la PCR se hiciera justo en el momento del ataque agudo y sin ningún medicamento antiinflamatorio es posible que se encontraran diferencias significativas debido a que el pico máximo de la PCR se alcanza entre 24 y 72 horas. En contraste, un estudio del 2011 de Okuda et al. ¹⁶¹, sugiere que los pacientes con gota aguda o hiperuricemia no necesariamente tienen niveles altos de PCR ¹⁶¹. Los altos niveles de PCR también se han asociado positivamente con SM, hipertensión, enfermedades cardiovasculares y sobrepeso ¹⁶². Por ejemplo, Emina Spahić et al., informaron que sus pacientes con síndrome coronario agudo mantenían niveles más altos de PCR y AU que los controles, debido al daño oxidativo en los cardiomiocitos ¹⁶³. Otro estudio, realizado por Zapolski en el 2011 observó una correlación positiva entre el peso y la PCR en pacientes con SM y DM, enfatizando que estas enfermedades se caracterizan por mantener un estado pro-inflamatorio favorecido por la obesidad e incluso la desregulación del AU ¹⁶⁴. En la comparación de los niveles de PCR y el peso de los voluntarios de nuestro estudio, no encontramos diferencias importantes, aunque podrían presentarse en otra etapa de su enfermedad y poderse observar esta diferencia con una mayor población.

9.6 Lípidos en gota aguda e inter-crítica

Una de las características de los pacientes con gota es que presentan dislipidemias. Los resultados en pacientes en estado inter-crítico revelaron una diferencia significativa entre los niveles más altos de triglicéridos (TAG) de pacientes con respecto a los controles. Así mismo encontramos que los pacientes con más altos niveles de AU tienen niveles más altos de TAG. Estudios del 2011 y 2015 describieron una correlación positiva entre los niveles de triglicéridos, hiperuricemia y gota ¹⁶⁵. Se estimó que entre un 25% a un 60% de los pacientes presentan niveles por arriba de los 150 mg/dL de triglicéridos en suero, esta alteración se asocia a la dieta, obesidad,

ingesta de alcohol e incluso factores genéticos ²¹. La hipertrigliceridemia podría favorecer también a la aparición de ataques agudos de gota; en el 2012 un estudio publicado por Chen Jiunn et al. ⁴⁴, reveló que los pacientes hombres con diagnóstico de gota, hipertrigliceridemia y normouricemia podrían presentar ataques agudos de gota, previamente se había descrito en un modelo murino que el receptor TLR2 reconoce los ácidos grasos y que también participa en el reconocimiento de CUMs ; con la posibilidad de aumentar la velocidad de un ataque de gota, sin embargo aún no se conoce por completo este mecanismo¹⁶⁶.

La hipertrigliceridemia, es una alteración clínica ligado al sobrepeso y obesidad. En el NHANES II de la población estadounidense se informa que las personas obesas pueden tener hasta 100 mg/dL más altos los niveles de triglicéridos que las personas con normopeso ³⁸. En nuestro análisis en suero encontramos una correlación negativa en los pacientes ($\rho = -0.456$, Spearman) con los niveles altos de triglicéridos y la presencia de hipertensión, esto podría ser consecuencia del tratamiento de cada paciente para controlar la hipertensión y la hipertrigliceridemia, además de restricciones más controladas en la dieta o ejercicio ya que los niveles de triglicéridos fueron más elevados que los controles, aunque más bajos que los no hipertensos. Al comparar el peso de los voluntarios con los niveles de triglicéridos no encontramos diferencias significativas, pero observamos que la mayoría de los pacientes con gota es decir el 75% independientemente de si tienen sobrepeso u obesidad presentan hipertrigliceridemia.

Los controles como se mencionó antes también tuvieron niveles normales y más altos de HDL's de forma significativa que los pacientes con nomortrigliceridemia e hipertrigliceridemia. No se encontró una correlación en los pacientes con gota intercrítica entre los niveles de HDLs y triglicéridos, pero en la población total evaluada encontramos una correlación negativa entre los niveles de triglicéridos y de HDLs. En un estudio de Lemos et. al, se muestra que entre mayor sea el valor de la relación de triglicéridos/HDL hay un mayor riesgo de enfermedad coronaria. Como consecuencia de esta relación, los niveles de LDL aumentan en circulación convirtiéndose en un factor de riesgo para desarrollar patologías aterogénicas ¹⁶⁷. En este estudio al analizar

a los pacientes encontramos una correlación negativa entre triglicéridos y LDLs ($\rho = -0.559$, Spearman), sin embargo, al comparar a los voluntarios con normotrigliceridemia e hipertrigliceridemia con sus valores de LDLs no encontramos diferencias significativas. Este efecto podría deberse a los de los tratamientos administrados para el control de las dislipidemias en los pacientes.

Las HDL se reconocen como un factor de prevención para las enfermedades cardiovasculares (ECV) y aterosclerosis^{165a, 168}. Se ha descrito en muchos estudios que los altos niveles de AU correlacionan negativamente con los niveles de HDL, este mismo efecto se ha descrito en pacientes con gota^{165a, 169}. En un estudio de Cardona et al., se demostró que los pacientes con hiperuricemia tienen niveles más bajos de HDLs con respecto a controles¹⁷⁰. A pesar de encontrarse frecuentemente esta relación inversa entre HDL y ácido úrico no se conoce algún mecanismo directo o indirecto para explicarlo. Se ha relacionado también que el incremento en el peso contribuye a la disminución de los niveles de HDLs séricos, también se conoce que existe una relación entre los altos niveles de PCR y bajos de HDLs, incrementando el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares¹⁷¹. No se encontró una correlación entre estas variables en los datos clínicos de los pacientes. Esto podría deberse al tratamiento para dislipidemias que siguen los pacientes. En contraste sí encontramos una relación negativa entre los niveles de PCR y HDLs ($\rho = -0.509$, Spearman), cabe mencionar que estos 2 factores aumentan el riesgo de que los pacientes tengan un evento cardiovascular y mantengan el estado de inflamación activo, lo cual también podría favorecer a un próximo ataque de gota.

Los niveles de LDL también se han estudiado en personas con gota, encontrando frecuentemente una relación positiva entre el AU y LDL en personas con obesidad, diabetes o enfermedad cardio vascular^{165a}. No se encontró diferencias significativas en los valores de LDL en pacientes y controles ni al comparar los valores de normouricemia e hiperuricemia en los grupos de estudios, ni con obesidad. Sin embargo, sí encontramos diferencias entre los niveles altos de colesterol y los altos niveles de LDL en pacientes y controles; además encontramos una correlación positiva

entre ambos parámetros ($\rho = 0.548$, Spearman) en los pacientes y en la población total. Esta relación entre LDL y colesterol ha sido reportada en el estudio de Kuo C.F. et al., en donde los pacientes con gota muestran una relación positiva entre los altos niveles de LDL y colesterol ¹⁷². Un exceso de colesterol está asociado a riesgo cardiovascular y obesidad, recordando que los pacientes con gota son propensos a padecer un evento cardiovascular.

9.7 El peso en gota inter-crítica

Durante las últimas décadas se ha incrementado la prevalencia de obesidad y la gota principalmente en América y Europa ²⁴. Se reconoce por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) que existe una relación entre la obesidad y la presencia de gota, asociada a una dieta rica en purinas, carbohidratos, falta de ejercicio y alcoholismo lo que favorece al aumento de los niveles séricos de ácido úrico y otros factores de riesgo para la gota como el SM ¹⁵⁶. Un estudio publicado por la NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) en 2010 estima que las personas con normopeso presentan una prevalencia en gota entre el 1-2%, mientras que las personas con sobrepeso alrededor del 3% y con obesidad entre el 4% y el 7%. El grupo del Choi et al. ³⁸ encontraron que cerca del 71% de los pacientes con gota tienen sobrepeso y el 14% tiene obesidad. Un estudio longitudinal indicó que las personas que ganan alrededor de 30 lb en un periodo de 12 años tienen el 52% de riesgo de padecer gota y sufren un incremento en sus niveles de ácido úrico ¹⁷³. En otro estudio se demostró que en pacientes que siguieron por 4 meses una dieta baja en calorías y grasas, además de favorecer a la pérdida del peso, se disminuyeron 18% sus niveles de AU sérico y se disminuyó en un 67% la frecuencia mensual de ataques de gota. En este trabajo comparamos los niveles de ácido úrico de los voluntarios en normopeso, ya sean pacientes o controles y los más altos fueron los pacientes con gota inter-crítica. Sin embargo, al comparar a los pacientes con normopeso y sobrepeso, los niveles de AU son mayores en el primer grupo, esto puede deberse a que estos pacientes son los más jóvenes y de menor IMC del estudio. En un estudio del 2012¹⁵⁰ se encontró que la capacidad de excretar AU a nivel renal se va perdiendo conforme pasa el tiempo

y este efecto se observa desde el primer mes de nacimiento. En este trabajo también se menciona que en hombres durante la adolescencia se registra un incremento en los niveles séricos de AU y en el caso de las mujeres, este incremento se registra después de la menopausia. Si este desequilibrio en los niveles de AU se combina con una dieta rica en purinas, alcoholismo o enfermedad renal, aumenta el riesgo de gota y de padecer enfermedades cardiovasculares ¹⁷⁴. Otro de los posibles factores que favorecen a niveles altos de AU a edades tempranas, son alteraciones en el metabolismo de purinas, asociadas a mutaciones en los transportadores de uratos y en la enzima HRPT y enfermedades renales, que favorecen el incremento en los altos niveles de AU ¹²¹. En el caso de estos pacientes jóvenes habría que hacer un estudio genético para evaluar si influye alguna mutación en sus niveles altos de ácido úrico o sí es por el estilo de vida que llevan.

Los pacientes con sobrepeso y obesidad presentaron niveles significativamente altos de AU a comparación de los controles con normopeso. Estos resultados añadidos a los de TAG y HDL bajas sugieren un estado metabólico alterado de los pacientes vinculado a una dieta rica en purinas y carbohidratos que favorece al sobrepeso y la HU. En un estudio del 2013 se evaluó a población general y se observó una relación “dosis dependiente” en incremento o ganancia de peso y el riesgo de padecer gota ⁴¹, sugiriendo que existe una relación entre los niveles de IMC y uratos.

9.8 Hipertensión en gota

Se ha reconocido actualmente que la HU es un factor para el desarrollo de la hipertensión y que existe una relación entre esta enfermedad y los pacientes con gota ¹⁷⁵, convirtiéndolo en un factor de riesgo para eventos cardiovasculares, SM. Una unidad por arriba de los niveles de AU sérico aumenta al rededor del 9% de riesgo de padecer hipertensión ^{165b}. En modelos animales se han propuesto mecanismos que explican la correlación entre estas dos patologías; el primer mecanismo es la activación del sistema renina angiotensina por los niveles de AU, lo que provoca que disminuya el óxido nítrico (NO) generando vasoconstricción; el segundo mecanismo está ligado a la aparición de arterioesclerosis como consecuencia de la captación del

AU por células musculares lisas que se activan provocando la síntesis de factores de crecimiento y la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), que generan un incremento en el número de células de musculo liso, engrosamiento de la pared vascular y con ello un desbalance en el flujo vascular ¹⁷⁶. Datos publicados por Becker et al.¹⁷⁶, estiman que entre un 2 – 12% de los pacientes con hipertensión padecen gota y que hay una prevalencia de hipertensión del 25% al 50% en los pacientes diagnosticados con gota ¹⁷⁷. El 31.8% de los pacientes con gota presenta hipertensión contra el 0% de los controles.

En los pacientes se determinó una correlación positiva entre la presencia de hipertensión y la edad lo que corrobora lo reportado en estudios clínicos, ya que fue positiva en los pacientes y en la población total de estudio (pacientes y controles). Sin embargo, encontramos una correlación negativa ($\rho = -0.456$, Spearman) entre los niveles altos de ácido úrico con la presencia de hipertensión, es decir las pacientes con hipertensión reportaron niveles más bajos de ácido úrico que los que no la tenían. De acuerdo con el historial clínico, los pacientes con hipertensión fueron los de mayor edad y con más tiempo de enfermedad por lo que podrían ser las personas que tienen más controlada la HU, además de recibir tratamientos para la hipertensión y otras alteraciones metabólicas como dislipidemias, de acuerdo con el historial clínico de estos.

9.9 Antecedentes familiares

Los antecedentes familiares de gota aumentan el riesgo de padecer la enfermedad, debido a que puede haber una alteración genética heredable o debido a que comparten el mismo estilo de vida o ambiente. En nuestro estudio el 41.6% de los pacientes presentan antecedentes de gota en contraste con el 4.1 % de los controles. Un estudio publicado por Chang-Fu Kuo¹⁷⁷, informó que, en población Taiwanesa, el riesgo de tener gota aumenta conforme sus antecedentes familiares son más directos, es decir, padres, hermanos, cónyugue; este efecto es diferencial entre hombres y mujeres. Para los hombres se calculó que un 35.1% es herencia, un 28.1% es un ambiente familiar en común y el 36.8% son componentes ambientales específicos, en

contraste con las mujeres que el 17% es herencia, el 18.5% son componentes familiares comunes y el 64.5% es un ambiente específico. El conjunto de estos factores aumenta 1.91 veces el riesgo de gota en hombres y 1.97 de riesgo en las mujeres ¹⁷⁸.

10. Resumen de resultados

1. La expresión de ALPK1 fue más alta en los pacientes con gota inter-crítica a comparación de los controles. Además, la expresión de ALPK1 fue mayor en las personas (controles y pacientes) con obesidad en comparación a las personas con sobrepeso, siendo positiva la correlación entre estas variables.
2. La expresión de ABCG2 fue más alta en los pacientes a comparación de los controles.
3. En las personas con sobrepeso se encontró mayor expresión de SLC22A3 comparado con las personas con normopeso.
4. Los pacientes con gota inter-crítica presentaron altos niveles de AU, triglicéridos altos y HDLs bajas en suero, además de un alto porcentaje de sobrepeso en comparación de la población sin gota y sin hiperuricemia.
5. Existe una correlación positiva entre los niveles de colesterol y LDL, entre los niveles de creatinina y enfermedad renal y entre la presencia de hipertensión y niveles de PCR y edad. Las correlaciones negativas se presentaron entre los niveles de AU e hipertensión, entre los niveles de triglicéridos y LDL, y entre los niveles de HDL y PCR.

11. Conclusiones

Existe un perfil definido del estado clínico de pacientes mexicanos con gota inter-crítica que se caracteriza por alteraciones metabólicas en comparación de la población mexicana sin gota y sin hiperuricemia. Este estado los coloca más cercanos a tener un episodio agudo que de estar metabólicamente sanos y sin inflamación.

Los pacientes con alteraciones metabólicas asociadas a gota en estado inter-crítico sobre-expresan ALPK1 y ABCG2 en células mononucleares de sangre periférica lo que podría estar relacionado al estado inflamatorio de esta población; será importante

demostrar el papel en monocitos de estos genes en el microambiente de la artritis gotosa.

12. Perspectivas

Esta tesis genera nuevas preguntas de investigación acerca de la expresión génica diferencial de transportadores de uratos y genes de inflamación, y su relación con el estado metabólico en pacientes con gota inter-crítica.

Con el objetivo de conocer si los niveles de expresión obtenidos son representativos de la población de gota en México, sería importante aumentar el tamaño de la muestra tanto en controles como en pacientes. Por otro lado, sería adecuado incluir a pacientes con gota aguda, inter-crítica y crónica lo que permitiría hacer un análisis comparativo para correlacionar la evolución de la enfermedad con los niveles de expresión génica. Para este tipo de análisis se deberían considerar variantes como diferentes rangos de edad, tipos de tratamiento para el ataque de gota y de control de la enfermedad, dieta hiperproteica y cantidades de alcohol controlados. En este primer estudio se trató de recabar suficiente información, pero por falta de datos precisos no pudimos completarlo.

Un punto interesante que estamos empezando a llevar a cabo en el laboratorio es la comparación de la expresión de las células MN contra la expresión de células PMN de sangre periférica; esto ayudará a observar las respuestas celulares ante los estímulos de la enfermedad y en sus diferentes etapas.

El aumento en el número de genes evaluados tanto de transportadores como de inflamación nos daría una visión más amplia de lo que sucede con estas moléculas, por ejemplo, podríamos analizar la expresión de OAT1, OAT3 y de OAT4, que son algunos de los transportadores más asociados a gota. En caso de las moléculas de inflamación, se podrían evaluar también a HMGB1, S100, RAGE, TLR1 y TLR2, entre otros relacionados actualmente con HU y gota.

13. Limitaciones del estudio

Una de las limitaciones de este estudio fue el bajo poder estadístico obtenido en los ensayos de expresión, debido al tamaño de muestra y a la baja expresión de los genes evaluados en células MN bajo las condiciones metabólicas de los pacientes y controles.

En el caso de los genes de inflamación, los análisis de expresión de TLR4 alcanzaron un 98% de poder estadístico, sin embargo, ALPK1 e IL1 β tienen un poder estadístico de 74% y 63%, respectivamente. Para los genes de los TU, los ensayos de expresión de SLC22A3 se logró un poder de 94% y para ABCG2 del 80%, en contraste con SLC22A12 y SLC2A9, que tienen un poder estadístico de 51% y 52%, respectivamente.

14. Referencias

1. Neogi, T.; Jansen, T. L.; Dalbeth, N.; Fransen, J.; Schumacher, H. R.; Berendsen, D.; Brown, M.; Choi, H.; Edwards, N. L.; Janssens, H. J.; Liote, F.; Naden, R. P.; Nuki, G.; Ogdie, A.; Perez-Ruiz, F.; Saag, K.; Singh, J. A.; Sundry, J. S.; Tausche, A. K.; Vaquez-Mellado, J.; Yarows, S. A.; Taylor, W. J., 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases* **2015**, *74* (10), 1789-98.
2. Dalbeth, N.; Merriman, T. R.; Stamp, L. K., Gout. *Lancet* **2016**, *388* (10055), 2039-2052.
3. Martillo, M. A.; Nazzal, L.; Crittenden, D. B., The crystallization of monosodium urate. *Current rheumatology reports* **2014**, *16* (2), 400.
4. Doherty, M., New insights into the epidemiology of gout. *Rheumatology* **2009**, *48* Suppl 2, ii2-ii8.
5. (a) Merriman, T. R., An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis research & therapy* **2015**, *17*, 98; (b) Ghei, M.; Mihailescu, M.; Levinson, D., Pathogenesis of hyperuricemia: recent advances. *Current rheumatology reports* **2002**, *4* (3), 270-4.
6. Zhu, Y.; Pandya, B. J.; Choi, H. K., Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *The American journal of medicine* **2012**, *125* (7), 679-687 e1.
7. Thottam, G. E.; Krasnokutsky, S.; Pillinger, M. H., Gout and Metabolic Syndrome: a Tangled Web. *Current rheumatology reports* **2017**, *19* (10), 60.
8. Nuki, G.; Simkin, P. A., A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis research & therapy* **2006**, *8* Suppl 1, S1.
9. Nakamura, T., [Historical review of gout and hyperuricemia investigations]. *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine* **2008**, *66* (4), 624-35.
10. Perez Ruiz, F., [Gout: past, present, and future]. *Reumatologia clinica* **2011**, *7* (4), 217-9.
11. Alvarez-Lario, B.; Macarron-Vicente, J., Uric acid and evolution. *Rheumatology* **2010**, *49* (11), 2010-5.
12. Ramazzina, I.; Folli, C.; Secchi, A.; Berni, R.; Percudani, R., Completing the uric acid degradation pathway through phylogenetic comparison of whole genomes. *Nature chemical biology* **2006**, *2* (3), 144-8.
13. Oda, M.; Satta, Y.; Takenaka, O.; Takahata, N., Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Molecular biology and evolution* **2002**, *19* (5), 640-53.
14. MacFarlane, L. A.; Kim, S. C., Gout: a review of nonmodifiable and modifiable risk factors. *Rheumatic diseases clinics of North America* **2014**, *40* (4), 581-604.
15. Takiue, Y.; Hosoyamada, M.; Kimura, M.; Saito, H., The effect of female hormones upon urate transport systems in the mouse kidney. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids* **2011**, *30* (2), 113-9.
16. Chen, J. H.; Yeh, W. T.; Chuang, S. Y.; Wu, Y. Y.; Pan, W. H., Gender-specific risk factors for incident gout: a prospective cohort study. *Clinical rheumatology* **2012**, *31* (2), 239-45.

17. Kedar, E.; Simkin, P. A., A perspective on diet and gout. *Advances in chronic kidney disease* **2012**, *19* (6), 392-7.
18. Torralba, K. D.; De Jesus, E.; Rachabattula, S., The interplay between diet, urate transporters and the risk for gout and hyperuricemia: current and future directions. *International journal of rheumatic diseases* **2012**, *15* (6), 499-506.
19. Rho, Y. H.; Zhu, Y.; Choi, H. K., The epidemiology of uric acid and fructose. *Seminars in nephrology* **2011**, *31* (5), 410-9.
20. Batt, C.; Phipps-Green, A. J.; Black, M. A.; Cadzow, M.; Merriman, M. E.; Topless, R.; Gow, P.; Harrison, A.; Highton, J.; Jones, P.; Stamp, L.; Dalbeth, N.; Merriman, T. R., Sugar-sweetened beverage consumption: a risk factor for prevalent gout with SLC2A9 genotype-specific effects on serum urate and risk of gout. *Annals of the rheumatic diseases* **2014**, *73* (12), 2101-6.
21. Fam, A. G., Gout, diet, and the insulin resistance syndrome. *The Journal of rheumatology* **2002**, *29* (7), 1350-5.
22. Choi, H. K.; Mount, D. B.; Reginato, A. M.; American College of, P.; American Physiological, S., Pathogenesis of gout. *Annals of internal medicine* **2005**, *143* (7), 499-516.
23. Roddy, E.; Doherty, M., Epidemiology of gout. *Arthritis research & therapy* **2010**, *12* (6), 223.
24. Kuo, C. F.; Grainge, M. J.; Zhang, W.; Doherty, M., Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nature reviews. Rheumatology* **2015**, *11* (11), 649-62.
25. Zhu, Y.; Pandya, B. J.; Choi, H. K., Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis and rheumatism* **2011**, *63* (10), 3136-41.
26. Roddy, E.; Choi, H. K., Epidemiology of gout. *Rheumatic diseases clinics of North America* **2014**, *40* (2), 155-75.
27. Pelaez-Ballestas, I.; Sanin, L. H.; Moreno-Montoya, J.; Alvarez-Nemegyei, J.; Burgos-Vargas, R.; Garza-Elizondo, M.; Rodriguez-Amado, J.; Goycochea-Robles, M. V.; Madariaga, M.; Zamudio, J.; Santana, N.; Cardiel, M. H.; Grupo de Estudio Epidemiologico de Enfermedades Musculo, A., Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *The Journal of rheumatology. Supplement* **2011**, *86*, 3-8.
28. Eggebeen, A. T., Gout: an update. *American family physician* **2007**, *76* (6), 801-8.
29. Perez-Ruiz, F.; Castillo, E.; Chinchilla, S. P.; Herrero-Beites, A. M., Clinical manifestations and diagnosis of gout. *Rheumatic diseases clinics of North America* **2014**, *40* (2), 193-206.
30. Burns, C. M.; Wortmann, R. L., Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know. *Therapeutic advances in chronic disease* **2012**, *3* (6), 271-86.
31. Pascual, E.; Batlle-Gualda, E.; Martinez, A.; Rosas, J.; Vela, P., Synovial fluid analysis for diagnosis of intercritical gout. *Annals of internal medicine* **1999**, *131* (10), 756-9.
32. Thomsen, T. W.; Shen, S.; Shaffer, R. W.; Setnik, G. S., Videos in clinical medicine. Arthrocentesis of the knee. *The New England journal of medicine* **2006**, *354* (19), e19.
33. Pascual, E.; Jovani, V., Synovial fluid analysis. *Best practice & research. Clinical rheumatology* **2005**, *19* (3), 371-86.
34. Burns, C. M.; Wortmann, R. L., Gout therapeutics: new drugs for an old disease. *Lancet* **2011**, *377* (9760), 165-77.

35. (a) Grundy, S. M.; Cleeman, J. I.; Daniels, S. R.; Donato, K. A.; Eckel, R. H.; Franklin, B. A.; Gordon, D. J.; Krauss, R. M.; Savage, P. J.; Smith, S. C., Jr.; Spertus, J. A.; Costa, F., Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Current opinion in cardiology* **2006**, *21* (1), 1-6; (b) McCracken, E.; Monaghan, M.; Sreenivasan, S., Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in dermatology* **2018**, *36* (1), 14-20.
36. Soltani, Z.; Rasheed, K.; Kapusta, D. R.; Reisin, E., Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: is it time for reappraisal? *Current hypertension reports* **2013**, *15* (3), 175-81.
37. Vazquez-Mellado, J.; Garcia, C. G.; Vazquez, S. G.; Medrano, G.; Ornelas, M.; Alcocer, L.; Marquez, A.; Burgos-Vargas, R., Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* **2004**, *10* (3), 105-9.
38. Choi, H. K.; Ford, E. S.; Li, C.; Curhan, G., Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis and rheumatism* **2007**, *57* (1), 109-15.
39. Giles, T. D.; Materson, B. J.; Cohn, J. N.; Kostis, J. B., Definition and classification of hypertension: an update. *Journal of clinical hypertension* **2009**, *11* (11), 611-4.
40. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organization technical report series* **2000**, *894*, i-xii, 1-253.
41. Choi, H. K.; Atkinson, K.; Karlson, E. W.; Curhan, G., Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Archives of internal medicine* **2005**, *165* (7), 742-8.
42. Juraschek, S. P.; Miller, E. R., 3rd; Gelber, A. C., Body mass index, obesity, and prevalent gout in the United States in 1988-1994 and 2007-2010. *Arthritis care & research* **2013**, *65* (1), 127-32.
43. Brahm, A.; Hegele, R. A., Hypertriglyceridemia. *Nutrients* **2013**, *5* (3), 981-1001.
44. Chen, J. H.; Pan, W. H.; Hsu, C. C.; Yeh, W. T.; Chuang, S. Y.; Chen, P. Y.; Chen, H. C.; Chang, C. T.; Huang, W. L., Impact of obesity and hypertriglyceridemia on gout development with or without hyperuricemia: a prospective study. *Arthritis care & research* **2013**, *65* (1), 133-40.
45. Roddy, E.; Doherty, M., Gout and osteoarthritis: a pathogenetic link? *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* **2012**, *79* (5), 425-7.
46. Jebakumar, A. J.; Udayakumar, P. D.; Crowson, C. S.; Matteson, E. L., Occurrence of gout in rheumatoid arthritis: it does happen! A population-based study. *International journal of clinical rheumatology* **2013**, *8* (4), 433-437.
47. Ho, H. H.; Lin, J. L.; Wu, Y. J.; Yu, K. H.; Chen, J. Y.; Luo, S. F., Gout in systemic lupus erythematosus and overlap syndrome - a hospital-based study. *Clinical rheumatology* **2003**, *22* (4-5), 295-8.
48. Bobulescu, I. A.; Moe, O. W., Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Advances in chronic kidney disease* **2012**, *19* (6), 358-71.
49. Kang, D. H.; Ha, S. K., Uric Acid Puzzle: Dual Role as Anti-oxidant and Pro-oxidant. *Electrolyte & blood pressure : E & BP* **2014**, *12* (1), 1-6.

50. Sautin, Y. Y.; Johnson, R. J., Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids* **2008**, *27* (6), 608-19.
51. Glantzounis, G. K.; Tsimoyiannis, E. C.; Kappas, A. M.; Galaris, D. A., Uric acid and oxidative stress. *Current pharmaceutical design* **2005**, *11* (32), 4145-51.
52. Fabbrini, E.; Serafini, M.; Colic Baric, I.; Hazen, S. L.; Klein, S., Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes* **2014**, *63* (3), 976-81.
53. Loeb, J. N., The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis and rheumatism* **1972**, *15* (2), 189-92.
54. Wilcox, W. R.; Khalaf, A. A., Nucleation of monosodium urate crystals. *Annals of the rheumatic diseases* **1975**, *34* (4), 332-9.
55. Chhana, A.; Lee, G.; Dalbeth, N., Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review. *BMC musculoskeletal disorders* **2015**, *16*, 296.
56. Braga, T. T.; Forni, M. F.; Correa-Costa, M.; Ramos, R. N.; Barbuto, J. A.; Branco, P.; Castoldi, A.; Hiyane, M. I.; Davanso, M. R.; Latz, E.; Franklin, B. S.; Kowaltowski, A. J.; Camara, N. O., Soluble Uric Acid Activates the NLRP3 Inflammasome. *Scientific reports* **2017**, *7*, 39884.
57. Liu-Bryan, R.; Scott, P.; Sydlaske, A.; Rose, D. M.; Terkeltaub, R., Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis and rheumatism* **2005**, *52* (9), 2936-46.
58. So, A., Developments in the scientific and clinical understanding of gout. *Arthritis research & therapy* **2008**, *10* (5), 221.
59. Chen, C. J.; Shi, Y.; Hearn, A.; Fitzgerald, K.; Golenbock, D.; Reed, G.; Akira, S.; Rock, K. L., MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *The Journal of clinical investigation* **2006**, *116* (8), 2262-71.
60. Liu, T.; Zhang, L.; Joo, D.; Sun, S. C., NF-kappaB signaling in inflammation. *Signal transduction and targeted therapy* **2017**, *2*.
61. (a) Tang, L.; Xu, Y.; Wei, Y.; He, X., Uric acid induces the expression of TNFalpha via the ROSMAPK/NFkappaB signaling pathway in rat vascular smooth muscle cells. *Molecular medicine reports* **2017**, *16* (5), 6928-6933; (b) Dalbeth, N.; Haskard, D. O., Mechanisms of inflammation in gout. *Rheumatology* **2005**, *44* (9), 1090-6.
62. Martin, W. J.; Harper, J. L., Innate inflammation and resolution in acute gout. *Immunology and cell biology* **2010**, *88* (1), 15-9.
63. Ng, G.; Sharma, K.; Ward, S. M.; Desrosiers, M. D.; Stephens, L. A.; Schoel, W. M.; Li, T.; Lowell, C. A.; Ling, C. C.; Amrein, M. W.; Shi, Y., Receptor-independent, direct membrane binding leads to cell-surface lipid sorting and Syk kinase activation in dendritic cells. *Immunity* **2008**, *29* (5), 807-18.
64. (a) Martinon, F., Update on biology: uric acid and the activation of immune and inflammatory cells. *Current rheumatology reports* **2010**, *12* (2), 135-41; (b) Tschopp, J.; Schroder, K., NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nature reviews. Immunology* **2010**, *10* (3), 210-5.
65. Kingsbury, S. R.; Conaghan, P. G.; McDermott, M. F., The role of the NLRP3 inflammasome in gout. *Journal of inflammation research* **2011**, *4*, 39-49.

66. Abbas, A. K.; Lichtman, A. H.; Pillai, S., *Inmunología celular y molecular ; StudentConsult*. Elsevier España, S.L.U.: 2015.
67. (a) Hasselbacher, P., C3 activation by monosodium urate monohydrate and other crystalline material. *Arthritis and rheumatism* **1979**, *22* (6), 571-8; (b) Doherty, M.; Whicher, J. T.; Dieppe, P. A., Activation of the alternative pathway of complement by monosodium urate monohydrate crystals and other inflammatory particles. *Annals of the rheumatic diseases* **1983**, *42* (3), 285-91.
68. An, L. L.; Mehta, P.; Xu, L.; Turman, S.; Reimer, T.; Naiman, B.; Connor, J.; Sanjuan, M.; Kolbeck, R.; Fung, M., Complement C5a potentiates uric acid crystal-induced IL-1beta production. *European journal of immunology* **2014**, *44* (12), 3669-79.
69. Chang, S. J.; Chen, C. J.; Tsai, F. C.; Lai, H. M.; Tsai, P. C.; Tsai, M. H.; Ko, Y. C., Associations between gout tophus and polymorphisms 869T/C and -509C/T in transforming growth factor beta1 gene. *Rheumatology* **2008**, *47* (5), 617-21.
70. Xia, C.; Braunstein, Z.; Toomey, A. C.; Zhong, J.; Rao, X., S100 Proteins As an Important Regulator of Macrophage Inflammation. *Frontiers in immunology* **2017**, *8*, 1908.
71. Ryckman, C.; Gilbert, C.; de Medicis, R.; Lussier, A.; Vandal, K.; Tessier, P. A., Monosodium urate monohydrate crystals induce the release of the proinflammatory protein S100A8/A9 from neutrophils. *Journal of leukocyte biology* **2004**, *76* (2), 433-40.
72. Chen, Q.; Guan, X.; Zuo, X.; Wang, J.; Yin, W., The role of high mobility group box 1 (HMGB1) in the pathogenesis of kidney diseases. *Acta pharmaceutica Sinica. B* **2016**, *6* (3), 183-8.
73. Rabadi, M. M.; Kuo, M. C.; Ghaly, T.; Rabadi, S. M.; Weber, M.; Goligorsky, M. S.; Ratliff, B. B., Interaction between uric acid and HMGB1 translocation and release from endothelial cells. *American journal of physiology. Renal physiology* **2012**, *302* (6), F730-41.
74. Cai, W.; Duan, X. M.; Liu, Y.; Yu, J.; Tang, Y. L.; Liu, Z. L.; Jiang, S.; Zhang, C. P.; Liu, J. Y.; Xu, J. X., Uric Acid Induces Endothelial Dysfunction by Activating the HMGB1/RAGE Signaling Pathway. *BioMed research international* **2017**, *2017*, 4391920.
75. Chiba, T.; Matsuo, H.; Sakiyama, M.; Nakayama, A.; Shimizu, S.; Wakai, K.; Suma, S.; Nakashima, H.; Sakurai, Y.; Shimizu, T.; Ichida, K.; Shinomiya, N., Common variant of ALPK1 is not associated with gout: a replication study. *Human cell* **2015**, *28* (1), 1-4.
76. Heine, M.; Cramm-Behrens, C. I.; Ansari, A.; Chu, H. P.; Ryazanov, A. G.; Naim, H. Y.; Jacob, R., Alpha-kinase 1, a new component in apical protein transport. *The Journal of biological chemistry* **2005**, *280* (27), 25637-43.
77. Wang, S. J.; Tu, H. P.; Ko, A. M.; Chiang, S. L.; Chiou, S. J.; Lee, S. S.; Tsai, Y. S.; Lee, C. P.; Ko, Y. C., Lymphocyte alpha-kinase is a gout-susceptible gene involved in monosodium urate monohydrate-induced inflammatory responses. *Journal of molecular medicine* **2011**, *89* (12), 1241-51.
78. Lee, C. P.; Chiang, S. L.; Ko, A. M.; Liu, Y. F.; Ma, C.; Lu, C. Y.; Huang, C. M.; Chang, J. G.; Kuo, T. M.; Chen, C. L.; Tsai, E. M.; Ko, Y. C., ALPK1 phosphorylates myosin IIA modulating TNF-alpha trafficking in gout flares. *Scientific reports* **2016**, *6*, 25740.
79. Kuo, T. M.; Huang, C. M.; Tu, H. P.; Min-Shan Ko, A.; Wang, S. J.; Lee, C. P.; Ko, Y. C., URAT1 inhibition by ALPK1 is associated with uric acid homeostasis. *Rheumatology* **2017**, *56* (4), 654-659.

80. Newcombe, D. S., Purine Biochemistry. In *Gout: Basic Science and Clinical Practice*, Robinson, D. R., Ed. Springer London: London, 2013; pp 25-67.
81. Maiuolo, J.; Oppedisano, F.; Gratteri, S.; Muscoli, C.; Mollace, V., Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International journal of cardiology* **2016**, *213*, 8-14.
82. Chaudhary, K.; Malhotra, K.; Sowers, J.; Aroor, A., Uric Acid - key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal medicine* **2013**, *3* (3), 208-20.
83. Costanzo, L. S., *Fisiología*. Elsevier: 2011.
84. Esparza Martin, N.; Garcia Nieto, V., Hypouricemia and tubular transport of uric acid. *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Espanola Nefrología* **2011**, *31* (1), 44-50.
85. Kikuchi, R.; Yagi, S.; Kusuhara, H.; Imai, S.; Sugiyama, Y.; Shiota, K., Genome-wide analysis of epigenetic signatures for kidney-specific transporters. *Kidney international* **2010**, *78* (6), 569-77.
86. Enomoto, A.; Kimura, H.; Chairoungdua, A.; Shigeta, Y.; Jutabha, P.; Cha, S. H.; Hosoyamada, M.; Takeda, M.; Sekine, T.; Igarashi, T.; Matsuo, H.; Kikuchi, Y.; Oda, T.; Ichida, K.; Hosoya, T.; Shimokata, K.; Niwa, T.; Kanai, Y.; Endou, H., Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* **2002**, *417* (6887), 447-52.
87. Hediger, M. A.; Johnson, R. J.; Miyazaki, H.; Endou, H., Molecular physiology of urate transport. *Physiology* **2005**, *20*, 125-33.
88. Anzai, N.; Miyazaki, H.; Noshiro, R.; Khamdang, S.; Chairoungdua, A.; Shin, H. J.; Enomoto, A.; Sakamoto, S.; Hirata, T.; Tomita, K.; Kanai, Y.; Endou, H., The multivalent PDZ domain-containing protein PDZK1 regulates transport activity of renal urate-anion exchanger URAT1 via its C terminus. *The Journal of biological chemistry* **2004**, *279* (44), 45942-50.
89. Iwanaga, T.; Kobayashi, D.; Hirayama, M.; Maeda, T.; Tamai, I., Involvement of uric acid transporter in increased renal clearance of the xanthine oxidase inhibitor oxypurinol induced by a uricosuric agent, benzbromarone. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* **2005**, *33* (12), 1791-5.
90. Sato, M.; Wakayama, T.; Mamada, H.; Shirasaka, Y.; Nakanishi, T.; Tamai, I., Identification and functional characterization of uric acid transporter Urat1 (Slc22a12) in rats. *Biochimica et biophysica acta* **2011**, *1808* (6), 1441-7.
91. (a) Doege, H.; Bocianski, A.; Joost, H. G.; Schurmann, A., Activity and genomic organization of human glucose transporter 9 (GLUT9), a novel member of the family of sugar-transport facilitators predominantly expressed in brain and leucocytes. *The Biochemical journal* **2000**, *350 Pt 3*, 771-6; (b) Caulfield, M. J.; Munroe, P. B.; O'Neill, D.; Witkowska, K.; Charchar, F. J.; Doblado, M.; Evans, S.; Eyheramendy, S.; Onipinla, A.; Howard, P.; Shaw-Hawkins, S.; Dobson, R. J.; Wallace, C.; Newhouse, S. J.; Brown, M.; Connell, J. M.; Dominiczak, A.; Farrall, M.; Lathrop, G. M.; Samani, N. J.; Kumari, M.; Marmot, M.; Brunner, E.; Chambers, J.; Elliott, P.; Kooner, J.; Laan, M.; Org, E.; Veldre, G.; Viigimaa, M.; Cappuccio, F. P.; Ji, C.; Iacone, R.; Strazzullo, P.; Moley, K. H.; Cheeseman, C., SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS medicine* **2008**, *5* (10), e197; (c) Witkowska, K.; Smith, K. M.; Yao, S. Y.; Ng, A. M.; O'Neill, D.; Karpinski, E.; Young, J. D.; Cheeseman, C. I., Human SLC2A9a and SLC2A9b isoforms mediate electrogenic transport of urate with different characteristics in the presence of hexoses. *American journal of physiology. Renal physiology* **2012**, *303* (4), F527-39.
92. Anzai, N.; Ichida, K.; Jutabha, P.; Kimura, T.; Babu, E.; Jin, C. J.; Srivastava, S.; Kitamura, K.; Hisatome, I.; Endou, H.; Sakurai, H., Plasma urate level is directly regulated by a voltage-

driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. *The Journal of biological chemistry* **2008**, *283* (40), 26834-8.

93. Shikhman, A. R.; Brinson, D. C.; Valbracht, J.; Lotz, M. K., Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes. *Journal of immunology* **2001**, *167* (12), 7001-8.

94. Bibert, S.; Hess, S. K.; Firsov, D.; Thorens, B.; Geering, K.; Horisberger, J. D.; Bonny, O., Mouse GLUT9: evidences for a urate uniporter. *American journal of physiology. Renal physiology* **2009**, *297* (3), F612-9.

95. Mo, W.; Zhang, J. T., Human ABCG2: structure, function, and its role in multidrug resistance. *International journal of biochemistry and molecular biology* **2012**, *3* (1), 1-27.

96. van der Heijden, J. W.; Oerlemans, R.; Tak, P. P.; Assaraf, Y. G.; Kraan, M. C.; Scheffer, G. L.; van der Laken, C. J.; Lems, W. F.; Scheper, R. J.; Dijkmans, B. A.; Jansen, G., Involvement of breast cancer resistance protein expression on rheumatoid arthritis synovial tissue macrophages in resistance to methotrexate and leflunomide. *Arthritis and rheumatism* **2009**, *60* (3), 669-77.

97. Shen, S.; Callaghan, D.; Juzwik, C.; Xiong, H.; Huang, P.; Zhang, W., ABCG2 reduces ROS-mediated toxicity and inflammation: a potential role in Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry* **2010**, *114* (6), 1590-604.

98. Sakata, T.; Anzai, N.; Kimura, T.; Miura, D.; Fukutomi, T.; Takeda, M.; Sakurai, H.; Endou, H., Functional analysis of human organic cation transporter OCT3 (SLC22A3) polymorphisms. *Journal of pharmacological sciences* **2010**, *113* (3), 263-6.

99. Breining, P.; Pedersen, S. B.; Pikelis, A.; Rolighed, L.; Sundelin, E. I. O.; Jessen, N.; Richelsen, B., High expression of organic cation transporter 3 in human BAT-like adipocytes. Implications for extraneuronal norepinephrine uptake. *Molecular and cellular endocrinology* **2017**, *443*, 15-22.

100. Chen, L.; Hong, C.; Chen, E. C.; Yee, S. W.; Xu, L.; Almof, E. U.; Wen, C.; Fujii, K.; Johns, S. J.; Stryke, D.; Ferrin, T. E.; Simko, J.; Chen, X.; Costello, J. F.; Giacomini, K. M., Genetic and epigenetic regulation of the organic cation transporter 3, SLC22A3. *The pharmacogenomics journal* **2013**, *13* (2), 110-20.

101. So, A.; Dumusc, A.; Nasi, S., The role of IL-1 in gout: from bench to bedside. *Rheumatology* **2018**, *57* (suppl_1), i12-i19.

102. Dalbeth, N.; Stamp, L. K.; Merriman, T. R., The genetics of gout: towards personalised medicine? *BMC medicine* **2017**, *15* (1), 108.

103. Kottgen, A.; Albrecht, E.; Teumer, A.; Vitart, V.; Krumsiek, J.; Hundertmark, C.; Pistis, G.; Ruggiero, D.; O'Seaghdha, C. M.; Haller, T.; Yang, Q.; Tanaka, T.; Johnson, A. D.; Kutalik, Z.; Smith, A. V.; Shi, J.; Struchalin, M.; Middelberg, R. P.; Brown, M. J.; Gaffo, A. L.; Pirastu, N.; Li, G.; Hayward, C.; Zemunik, T.; Huffman, J.; Yengo, L.; Zhao, J. H.; Demirkan, A.; Feitosa, M. F.; Liu, X.; Malerba, G.; Lopez, L. M.; van der Harst, P.; Li, X.; Kleber, M. E.; Hicks, A. A.; Nolte, I. M.; Johansson, A.; Murgia, F.; Wild, S. H.; Bakker, S. J.; Peden, J. F.; Dehghan, A.; Steri, M.; Tenesa, A.; Lagou, V.; Salo, P.; Mangino, M.; Rose, L. M.; Lehtimaki, T.; Woodward, O. M.; Okada, Y.; Tin, A.; Muller, C.; Oldmeadow, C.; Putku, M.; Czamara, D.; Kraft, P.; Frogger, L.; Thun, G. A.; Grotevendt, A.; Gislason, G. K.; Harris, T. B.; Launer, L. J.; McArdle, P.; Shuldiner, A. R.; Boerwinkle, E.; Coresh, J.; Schmidt, H.; Schallert, M.; Martin, N. G.; Montgomery, G. W.; Kubo, M.; Nakamura, Y.; Tanaka, T.; Munroe, P. B.; Samani, N. J.; Jacobs, D. R., Jr.; Liu, K.;

D'Adamo, P.; Ulivi, S.; Rotter, J. I.; Psaty, B. M.; Vollenweider, P.; Waeber, G.; Campbell, S.; Devuyst, O.; Navarro, P.; Kolcic, I.; Hastie, N.; Balkau, B.; Froguel, P.; Esko, T.; Salumets, A.; Khaw, K. T.; Langenberg, C.; Wareham, N. J.; Isaacs, A.; Kraja, A.; Zhang, Q.; Wild, P. S.; Scott, R. J.; Holliday, E. G.; Org, E.; Viigimaa, M.; Bandinelli, S.; Metter, J. E.; Lupo, A.; Trabetti, E.; Sorice, R.; Doring, A.; Lattka, E.; Strauch, K.; Theis, F.; Waldenberger, M.; Wichmann, H. E.; Davies, G.; Gow, A. J.; Bruinenberg, M.; LifeLines Cohort, S.; Stolk, R. P.; Kooner, J. S.; Zhang, W.; Winkelmann, B. R.; Boehm, B. O.; Lucae, S.; Penninx, B. W.; Smit, J. H.; Curhan, G.; Mudgal, P.; Plenge, R. M.; Portas, L.; Persico, I.; Kirin, M.; Wilson, J. F.; Mateo Leach, I.; van Gilst, W. H.; Goel, A.; Ongen, H.; Hofman, A.; Rivadeneira, F.; Uitterlinden, A. G.; Imboden, M.; von Eckardstein, A.; Cucca, F.; Nagaraja, R.; Piras, M. G.; Nauck, M.; Schurmann, C.; Budde, K.; Ernst, F.; Farrington, S. M.; Theodoratou, E.; Prokopenko, I.; Stumvoll, M.; Jula, A.; Perola, M.; Salomaa, V.; Shin, S. Y.; Spector, T. D.; Sala, C.; Ridker, P. M.; Kahonen, M.; Viikari, J.; Hengstenberg, C.; Nelson, C. P.; Consortium, C. A.; Consortium, D.; Consortium, I.; Consortium, M.; Meschia, J. F.; Nalls, M. A.; Sharma, P.; Singleton, A. B.; Kamatani, N.; Zeller, T.; Burnier, M.; Attia, J.; Laan, M.; Klopp, N.; Hillege, H. L.; Kloiber, S.; Choi, H.; Pirastu, M.; Tore, S.; Probst-Hensch, N. M.; Volzke, H.; Gudnason, V.; Parsa, A.; Schmidt, R.; Whitfield, J. B.; Fornage, M.; Gasparini, P.; Siscovick, D. S.; Polasek, O.; Campbell, H.; Rudan, I.; Bouatia-Naji, N.; Metspalu, A.; Loos, R. J.; van Duijn, C. M.; Borecki, I. B.; Ferrucci, L.; Gambaro, G.; Deary, I. J.; Wolffenbuttel, B. H.; Chambers, J. C.; Marz, W.; Pramstaller, P. P.; Snieder, H.; Gyllenstein, U.; Wright, A. F.; Navis, G.; Watkins, H.; Witteman, J. C.; Sanna, S.; Schipf, S.; Dunlop, M. G.; Tonjes, A.; Ripatti, S.; Soranzo, N.; Toniolo, D.; Chasman, D. I.; Raitakari, O.; Kao, W. H.; Ciullo, M.; Fox, C. S.; Caulfield, M.; Bochud, M.; Gieger, C., Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nature genetics* **2013**, *45* (2), 145-54.

104. Voruganti, V. S.; Kent, J. W., Jr.; Debnath, S.; Cole, S. A.; Haack, K.; Goring, H. H.; Carless, M. A.; Curran, J. E.; Johnson, M. P.; Almasy, L.; Dyer, T. D.; Maccluer, J. W.; Moses, E. K.; Abboud, H. E.; Mahaney, M. C.; Blangero, J.; Comuzzie, A. G., Genome-wide association analysis confirms and extends the association of SLC2A9 with serum uric acid levels to Mexican Americans. *Frontiers in genetics* **2013**, *4*, 279.

105. Dehghan, A.; Kottgen, A.; Yang, Q.; Hwang, S. J.; Kao, W. L.; Rivadeneira, F.; Boerwinkle, E.; Levy, D.; Hofman, A.; Astor, B. C.; Benjamin, E. J.; van Duijn, C. M.; Witteman, J. C.; Coresh, J.; Fox, C. S., Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet* **2008**, *372* (9654), 1953-61.

106. Li, S.; Sanna, S.; Maschio, A.; Busonero, F.; Usala, G.; Mulas, A.; Lai, S.; Dei, M.; Orru, M.; Albai, G.; Bandinelli, S.; Schlessinger, D.; Lakatta, E.; Scuteri, A.; Najjar, S. S.; Guralnik, J.; Naitza, S.; Crisponi, L.; Cao, A.; Abecasis, G.; Ferrucci, L.; Uda, M.; Chen, W. M.; Nagaraja, R., The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti cohorts. *PLoS genetics* **2007**, *3* (11), e194.

107. Reginato, A. M.; Mount, D. B.; Yang, I.; Choi, H. K., The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nature reviews. Rheumatology* **2012**, *8* (10), 610-21.

108. Matsuo, H.; Chiba, T.; Nagamori, S.; Nakayama, A.; Domoto, H.; Phetdee, K.; Wiriyasermkul, P.; Kikuchi, Y.; Oda, T.; Nishiyama, J.; Nakamura, T.; Morimoto, Y.; Kamakura, K.; Sakurai, Y.; Nonoyama, S.; Kanai, Y.; Shinomiya, N., Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *American journal of human genetics* **2008**, *83* (6), 744-51.

109. Cho, S. K.; Kim, S.; Chung, J. Y.; Jee, S. H., Discovery of URAT1 SNPs and association between serum uric acid levels and URAT1. *BMJ open* **2015**, *5* (11), e009360.
110. Vazquez-Mellado, J.; Alvarado-Romano, V.; Burgos-Vargas, R.; Jimenez-Vaca, A. L.; Pozo-Molina, G.; Cuevas-Covarrubias, S. A., Homozygous frameshift mutation in the SLC22A12 gene in a patient with primary gout and high levels of serum uric acid. *Journal of clinical pathology* **2007**, *60* (8), 947-8.
111. Taniguchi, A.; Urano, W.; Yamanaka, M.; Yamanaka, H.; Hosoyamada, M.; Endou, H.; Kamatani, N., A common mutation in an organic anion transporter gene, SLC22A12, is a suppressing factor for the development of gout. *Arthritis and rheumatism* **2005**, *52* (8), 2576-7.
112. Matsuo, H.; Takada, T.; Ichida, K.; Nakamura, T.; Nakayama, A.; Takada, Y.; Okada, C.; Sakurai, Y.; Hosoya, T.; Kanai, Y.; Suzuki, H.; Shinomiya, N., Identification of ABCG2 dysfunction as a major factor contributing to gout. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids* **2011**, *30* (12), 1098-104.
113. Woodward, O. M.; Tukaye, D. N.; Cui, J.; Greenwell, P.; Constantoulakis, L. M.; Parker, B. S.; Rao, A.; Kottgen, M.; Maloney, P. C.; Guggino, W. B., Gout-causing Q141K mutation in ABCG2 leads to instability of the nucleotide-binding domain and can be corrected with small molecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2013**, *110* (13), 5223-8.
114. Zhang, L.; Spencer, K. L.; Voruganti, V. S.; Jorgensen, N. W.; Fornage, M.; Best, L. G.; Brown-Gentry, K. D.; Cole, S. A.; Crawford, D. C.; Deelman, E.; Franceschini, N.; Gaffo, A. L.; Glenn, K. R.; Heiss, G.; Jenny, N. S.; Kottgen, A.; Li, Q.; Liu, K.; Matise, T. C.; North, K. E.; Umans, J. G.; Kao, W. H., Association of functional polymorphism rs2231142 (Q141K) in the ABCG2 gene with serum uric acid and gout in 4 US populations: the PAGE Study. *American journal of epidemiology* **2013**, *177* (9), 923-32.
115. Matsuo, H.; Ichida, K.; Takada, T.; Nakayama, A.; Nakashima, H.; Nakamura, T.; Kawamura, Y.; Takada, Y.; Yamamoto, K.; Inoue, H.; Oikawa, Y.; Naito, M.; Hishida, A.; Wakai, K.; Okada, C.; Shimizu, S.; Sakiyama, M.; Chiba, T.; Ogata, H.; Niwa, K.; Hosoyamada, M.; Mori, A.; Hamajima, N.; Suzuki, H.; Kanai, Y.; Sakurai, Y.; Hosoya, T.; Shimizu, T.; Shinomiya, N., Common dysfunctional variants in ABCG2 are a major cause of early-onset gout. *Scientific reports* **2013**, *3*, 2014.
116. Sallinen, R.; Kaunisto, M. A.; Forsblom, C.; Thomas, M.; Fagerudd, J.; Pettersson-Fernholm, K.; Groop, P. H.; Wessman, M.; Finnish Diabetic Nephropathy Study, G., Association of the SLC22A1, SLC22A2, and SLC22A3 genes encoding organic cation transporters with diabetic nephropathy and hypertension. *Annals of medicine* **2010**, *42* (4), 296-304.
117. Li, L.; He, M.; Zhou, L.; Miao, X.; Wu, F.; Huang, S.; Dai, X.; Wang, T.; Wu, T., A solute carrier family 22 member 3 variant rs3088442 G-->A associated with coronary heart disease inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response. *The Journal of biological chemistry* **2015**, *290* (9), 5328-40.
118. Ko, A. M.; Tu, H. P.; Liu, T. T.; Chang, J. G.; Yuo, C. Y.; Chiang, S. L.; Chang, S. J.; Liu, Y. F.; Ko, A. M.; Lee, C. H.; Lee, C. P.; Chang, C. M.; Tsai, S. F.; Ko, Y. C., ALPK1 genetic regulation and risk in relation to gout. *International journal of epidemiology* **2013**, *42* (2), 466-74.
119. Qing, Y. F.; Zhou, J. G.; Zhang, Q. B.; Wang, D. S.; Li, M.; Yang, Q. B.; Huang, C. P.; Yin, L.; Pan, S. Y.; Xie, W. G.; Zhang, M. Y.; Pu, M. J.; Zeng, M., Association of TLR4 Gene rs2149356

polymorphism with primary gouty arthritis in a case-control study. *PloS one* **2013**, *8* (5), e64845.

120. Ea, H. K.; Bardin, T.; Jinnah, H. A.; Aral, B.; Liote, F.; Ceballos-Picot, I., Severe gouty arthritis and mild neurologic symptoms due to F199C, a newly identified variant of the hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase. *Arthritis and rheumatism* **2009**, *60* (7), 2201-4.

121. Jinnah, H. A.; De Gregorio, L.; Harris, J. C.; Nyhan, W. L.; O'Neill, J. P., The spectrum of inherited mutations causing HPRT deficiency: 75 new cases and a review of 196 previously reported cases. *Mutation research* **2000**, *463* (3), 309-26.

122. de Brouwer, A. P.; van Bokhoven, H.; Nabuurs, S. B.; Arts, W. F.; Christodoulou, J.; Duley, J., PRPS1 mutations: four distinct syndromes and potential treatment. *American journal of human genetics* **2010**, *86* (4), 506-18.

123. Nishimura, M.; Naito, S., Tissue-specific mRNA expression profiles of human ATP-binding cassette and solute carrier transporter superfamilies. *Drug metabolism and pharmacokinetics* **2005**, *20* (6), 452-77.

124. (a) So, A., How to regulate neutrophils in gout. *Arthritis research & therapy* **2013**, *15* (5), 118; (b) Martin, W. J.; Shaw, O.; Liu, X.; Steiger, S.; Harper, J. L., Monosodium urate monohydrate crystal-recruited noninflammatory monocytes differentiate into M1-like proinflammatory macrophages in a peritoneal murine model of gout. *Arthritis and rheumatism* **2011**, *63* (5), 1322-32.

125. Kuo, T. M.; Hsu, H. T.; Chung, C. M.; Yeh, K. T.; Wu, C. T.; Lee, C. P.; Chiang, S. L.; Huang, C. M.; Ko, Y. C., Enhanced alpha-kinase 1 accelerates multiple early nephropathies in streptozotocin-induced hyperglycemic mice. *Biochimica et biophysica acta* **2016**, *1862* (11), 2034-2042.

126. (a) Kelly, D. M.; Jones, T. H., Testosterone and obesity. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* **2015**, *16* (7), 581-606; (b) Fui, M. N.; Dupuis, P.; Grossmann, M., Lowered testosterone in male obesity: mechanisms, morbidity and management. *Asian journal of andrology* **2014**, *16* (2), 223-31; (c) Kuo, T. M.; Yeh, K. T.; Hsu, H. T.; Chiang, S. L.; Chang, J. G.; Huang, C. M.; Tu, H. P.; Liu, C. S.; Ko, Y. C., ALPK1 affects testosterone mediated regulation of proinflammatory cytokines production. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* **2015**, *154*, 150-8.

127. Xiao, J.; Zhang, X. L.; Fu, C.; Han, R.; Chen, W.; Lu, Y.; Ye, Z., Soluble uric acid increases NALP3 inflammasome and interleukin-1beta expression in human primary renal proximal tubule epithelial cells through the Toll-like receptor 4-mediated pathway. *International journal of molecular medicine* **2015**, *35* (5), 1347-54.

128. Crisan, T. O.; Cleophas, M. C. P.; Novakovic, B.; Erler, K.; van de Veerdonk, F. L.; Stunnenberg, H. G.; Netea, M. G.; Dinarello, C. A.; Joosten, L. A. B., Uric acid priming in human monocytes is driven by the AKT-PRAS40 autophagy pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2017**, *114* (21), 5485-5490.

129. Rogero, M. M.; Calder, P. C., Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. *Nutrients* **2018**, *10* (4).

130. Wellen, K. E.; Hotamisligil, G. S., Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation* **2003**, *112* (12), 1785-8.

131. Ahmad, R.; Al-Mass, A.; Atizado, V.; Al-Hubail, A.; Al-Ghimlas, F.; Al-Arouj, M.; Bennakhi, A.; Dermime, S.; Behbehani, K., Elevated expression of the toll like receptors 2 and 4 in obese individuals: its significance for obesity-induced inflammation. *Journal of inflammation* **2012**, *9* (1), 48.
132. Wang, N.; Wang, H.; Yao, H.; Wei, Q.; Mao, X. M.; Jiang, T.; Xiang, J.; Dila, N., Expression and activity of the TLR4/NF-kappaB signaling pathway in mouse intestine following administration of a short-term high-fat diet. *Experimental and therapeutic medicine* **2013**, *6* (3), 635-640.
133. Esser, N.; L'Homme, L.; De Roover, A.; Kohnen, L.; Scheen, A. J.; Moutschen, M.; Piette, J.; Legrand-Poels, S.; Paquot, N., Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue. *Diabetologia* **2013**, *56* (11), 2487-97.
134. Huls, M.; Brown, C. D.; Windass, A. S.; Sayer, R.; van den Heuvel, J. J.; Heemskerk, S.; Russel, F. G.; Masereeuw, R., The breast cancer resistance protein transporter ABCG2 is expressed in the human kidney proximal tubule apical membrane. *Kidney international* **2008**, *73* (2), 220-5.
135. Hosomi, A.; Nakanishi, T.; Fujita, T.; Tamai, I., Extra-renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP/ABCG2. *PLoS one* **2012**, *7* (2), e30456.
136. Mao, Q., BCRP/ABCG2 in the placenta: expression, function and regulation. *Pharmaceutical research* **2008**, *25* (6), 1244-55.
137. Matsuo, H.; Takada, T.; Nakayama, A.; Shimizu, T.; Sakiyama, M.; Shimizu, S.; Chiba, T.; Nakashima, H.; Nakamura, T.; Takada, Y.; Sakurai, Y.; Hosoya, T.; Shinomiya, N.; Ichida, K., ABCG2 dysfunction increases the risk of renal overload hyperuricemia. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids* **2014**, *33* (4-6), 266-74.
138. Kolz, M.; Johnson, T.; Sanna, S.; Teumer, A.; Vitart, V.; Perola, M.; Mangino, M.; Albrecht, E.; Wallace, C.; Farrall, M.; Johansson, A.; Nyholt, D. R.; Aulchenko, Y.; Beckmann, J. S.; Bergmann, S.; Bochud, M.; Brown, M.; Campbell, H.; Consortium, E.; Connell, J.; Dominiczak, A.; Homuth, G.; Lamina, C.; McCarthy, M. I.; Consortium, E.; Meitinger, T.; Mooser, V.; Munroe, P.; Nauck, M.; Peden, J.; Prokisch, H.; Salo, P.; Salomaa, V.; Samani, N. J.; Schlessinger, D.; Uda, M.; Volker, U.; Waeber, G.; Waterworth, D.; Wang-Sattler, R.; Wright, A. F.; Adamski, J.; Whitfield, J. B.; Gyllenstein, U.; Wilson, J. F.; Rudan, I.; Pramstaller, P.; Watkins, H.; Consortium, P.; Doering, A.; Wichmann, H. E.; Study, K.; Spector, T. D.; Peltonen, L.; Volzke, H.; Nagaraja, R.; Vollenweider, P.; Caulfield, M.; Wtccc; Illig, T.; Gieger, C., Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. *PLoS genetics* **2009**, *5* (6), e1000504.
139. Tu, H. P.; Min-Shan Ko, A.; Lee, S. S.; Lee, C. P.; Kuo, T. M.; Huang, C. M.; Ko, Y. C., Variants of ALPK1 with ABCG2, SLC2A9, and SLC22A12 increased the positive predictive value for gout. *Journal of human genetics* **2018**, *63* (1), 63-70.
140. Chen, M.; Lu, X.; Lu, C.; Shen, N.; Jiang, Y.; Chen, M.; Wu, H., Soluble uric acid increases PDZK1 and ABCG2 expression in human intestinal cell lines via the TLR4-NLRP3 inflammasome and PI3K/Akt signaling pathway. *Arthritis research & therapy* **2018**, *20* (1), 20.
141. Price, K. L.; Sautin, Y. Y.; Long, D. A.; Zhang, L.; Miyazaki, H.; Mu, W.; Endou, H.; Johnson, R. J., Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **2006**, *17* (7), 1791-5.

142. Kang, D. H.; Park, S. K.; Lee, I. K.; Johnson, R. J., Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **2005**, *16* (12), 3553-62.
143. Ikarashi, R.; Shibasaki, K.; Yamaguchi, A., Immunohistochemical studies of organic anion transporters and urate transporter 1 expression in human salivary gland. *Acta odontologica Scandinavica* **2013**, *71* (2), 312-6.
144. Doshi, M.; Takiue, Y.; Saito, H.; Hosoyamada, M., The increased protein level of URAT1 was observed in obesity/metabolic syndrome model mice. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids* **2011**, *30* (12), 1290-4.
145. Le, M. T.; Shafiu, M.; Mu, W.; Johnson, R. J., SLC2A9--a fructose transporter identified as a novel uric acid transporter. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **2008**, *23* (9), 2746-9.
146. Augustin, R.; Carayannopoulos, M. O.; Dowd, L. O.; Phay, J. E.; Moley, J. F.; Moley, K. H., Identification and characterization of human glucose transporter-like protein-9 (GLUT9): alternative splicing alters trafficking. *The Journal of biological chemistry* **2004**, *279* (16), 16229-36.
147. Preitner, F.; Bonny, O.; Laverriere, A.; Rotman, S.; Firsov, D.; Da Costa, A.; Metref, S.; Thorens, B., Glut9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2009**, *106* (36), 15501-6.
148. DeBosch, B. J.; Kluth, O.; Fujiwara, H.; Schurmann, A.; Moley, K., Early-onset metabolic syndrome in mice lacking the intestinal uric acid transporter SLC2A9. *Nature communications* **2014**, *5*, 4642.
149. Slitt, A. L.; Cherrington, N. J.; Hartley, D. P.; Leazer, T. M.; Klaassen, C. D., Tissue distribution and renal developmental changes in rat organic cation transporter mRNA levels. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* **2002**, *30* (2), 212-9.
150. Ahmadimoghaddam, D.; Zemankova, L.; Nachtigal, P.; Dolezelova, E.; Neumanova, Z.; Cerveny, L.; Ceckova, M.; Kacerovsky, M.; Micuda, S.; Staud, F., Organic cation transporter 3 (OCT3/SLC22A3) and multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1/SLC47A1) transporter in the placenta and fetal tissues: expression profile and fetus protective role at different stages of gestation. *Biology of reproduction* **2013**, *88* (3), 55.
151. (a) Tzvetkov, M. V.; Vormfelde, S. V.; Balen, D.; Meineke, I.; Schmidt, T.; Sehr, D.; Sabolic, I.; Koepsell, H.; Brockmoller, J., The effects of genetic polymorphisms in the organic cation transporters OCT1, OCT2, and OCT3 on the renal clearance of metformin. *Clinical pharmacology and therapeutics* **2009**, *86* (3), 299-306; (b) Mahrooz, A.; Alizadeh, A.; Hashemi-Soteh, M. B.; Ghaffari-Cherati, M.; Hosseini-Talei, S. R., Polymorphic Variants rs3088442 and rs2292334 in the Organic Cation Transporter 3 (OCT3) Gene and Susceptibility Against Type 2 Diabetes: Role of their Interaction. *Archives of medical research* **2017**, *48* (2), 162-168.
152. Kotoula, V.; Papamichos, S. I.; Lambropoulos, A. F., Revisiting OCT4 expression in peripheral blood mononuclear cells. *Stem cells* **2008**, *26* (1), 290-1.
153. Gai, Z.; Visentin, M.; Hiller, C.; Krajnc, E.; Li, T.; Zhen, J.; Kullak-Ublick, G. A., Organic Cation Transporter 2 Overexpression May Confer an Increased Risk of Gentamicin-Induced Nephrotoxicity. *Antimicrobial agents and chemotherapy* **2016**, *60* (9), 5573-80.

154. Zhao, Q.; Wei, H.; Liu, D.; Shi, B.; Li, L.; Yan, M.; Zhang, X.; Wang, F.; Ouyang, Y., PHACTR1 and SLC22A3 gene polymorphisms are associated with reduced coronary artery disease risk in the male Chinese Han population. *Oncotarget* **2017**, *8* (1), 658-663.
155. Vialou, V.; Amphoux, A.; Zwart, R.; Giros, B.; Gautron, S., Organic cation transporter 3 (Slc22a3) is implicated in salt-intake regulation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **2004**, *24* (11), 2846-51.
156. Richette, P.; Doherty, M.; Pascual, E.; Barskova, V.; Becce, F.; Castaneda-Sanabria, J.; Coyfish, M.; Guillo, S.; Jansen, T. L.; Janssens, H.; Liote, F.; Mallen, C.; Nuki, G.; Perez-Ruiz, F.; Pimentao, J.; Punzi, L.; Pywell, T.; So, A.; Tausche, A. K.; Uhlig, T.; Zavada, J.; Zhang, W.; Tubach, F.; Bardin, T., 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Annals of the rheumatic diseases* **2017**, *76* (1), 29-42.
157. Sesso, H. D.; Buring, J. E.; Rifai, N.; Blake, G. J.; Gaziano, J. M.; Ridker, P. M., C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *Jama* **2003**, *290* (22), 2945-51.
158. Krishnan, S. M.; Sobey, C. G.; Latz, E.; Mansell, A.; Drummond, G. R., IL-1beta and IL-18: inflammatory markers or mediators of hypertension? *British journal of pharmacology* **2014**, *171* (24), 5589-602.
159. Kawai, T., [Inflammatory markers, especially the mechanism of increased CRP]. *Rinsho byori. The Japanese journal of clinical pathology* **2000**, *48* (8), 719-21.
160. Urano, W.; Yamanaka, H.; Tsutani, H.; Nakajima, H.; Matsuda, Y.; Taniguchi, A.; Hara, M.; Kamatani, N., The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *The Journal of rheumatology* **2002**, *29* (9), 1950-3.
161. Okuda, C.; Koyama, H.; Tsutsumi, Z.; Yamamoto, A.; Kurajoh, M.; Moriwaki, Y.; Yamamoto, T., Serum CRP in patients with gout and effects of benzbromarone. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* **2011**, *49* (3), 191-7.
162. Ebrahimi, M.; Heidari-Bakavoli, A. R.; Shoeibi, S.; Mirhafez, S. R.; Moohebbati, M.; Esmaily, H.; Ghazavi, H.; Saberi Karimian, M.; Parizadeh, S. M.; Mohammadi, M.; Mohaddes Ardabili, H.; Ferns, G. A.; Ghayour-Mobarhan, M., Association of Serum hs-CRP Levels With the Presence of Obesity, Diabetes Mellitus, and Other Cardiovascular Risk Factors. *Journal of clinical laboratory analysis* **2016**, *30* (5), 672-6.
163. Spahic, E.; Hasic, S.; Kiseljakovic, E.; Resic, H.; Kulic, M., Positive correlation between uric acid and C-reactive protein serum level in healthy individuals and patients with acute coronary syndromes. *Medicinski glasnik : official publication of the Medical Association of Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina* **2015**, *12* (2), 128-32.
164. Zapolski, T.; Wacinski, P.; Kondracki, B.; Rychta, E.; Buraczynska, M. J.; Wysokinski, A., Uric acid as a link between renal dysfunction and both pro-inflammatory and prothrombotic state in patients with metabolic syndrome and coronary artery disease. *Kardiologia polska* **2011**, *69* (4), 319-26.
165. (a) Peng, T. C.; Wang, C. C.; Kao, T. W.; Chan, J. Y.; Yang, Y. H.; Chang, Y. W.; Chen, W. L., Relationship between hyperuricemia and lipid profiles in US adults. *BioMed research international* **2015**, *2015*, 127596; (b) Teng, F.; Zhu, R.; Zou, C.; Xue, Y.; Yang, M.; Song, H.; Liang, J., Interaction between serum uric acid and triglycerides in relation to blood pressure. *Journal of human hypertension* **2011**, *25* (11), 686-91.
166. Joosten, L. A.; Netea, M. G.; Mylona, E.; Koenders, M. I.; Malireddi, R. K.; Oosting, M.; Stienstra, R.; van de Veerdonk, F. L.; Stalenhoef, A. F.; Giamarellos-Bourboulis, E. J.;

- Kanneganti, T. D.; van der Meer, J. W., Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1beta production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. *Arthritis and rheumatism* **2010**, *62* (11), 3237-48.
167. da Luz, P. L.; Favarato, D.; Faria-Neto, J. R., Jr.; Lemos, P.; Chagas, A. C., High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease. *Clinics* **2008**, *63* (4), 427-32.
168. Baliarsingh, S.; Sharma, N.; Mukherjee, R., Serum uric acid: marker for atherosclerosis as it is positively associated with "atherogenic index of plasma". *Archives of physiology and biochemistry* **2013**, *119* (1), 27-31.
169. Heimbach, E. J.; Bowden, R. G.; Griggs, J. O.; Beaujean, A. A.; Doyle, E. I.; Doyle, R. D., The Effects of Lowering Uric Acid Levels Using Allopurinol on Components of Metabolic Syndrome. *Cardiology research* **2012**, *3* (2), 80-86.
170. Cardona, F.; Tinahones, F. J.; Collantes, E.; Escudero, A.; Garcia-Fuentes, E.; Soriguer, F. J., The elevated prevalence of apolipoprotein E2 in patients with gout is associated with reduced renal excretion of urates. *Rheumatology* **2003**, *42* (3), 468-72.
171. Kim, K. I.; Oh, S. W.; Ahn, S.; Heo, N. J.; Kim, S.; Chin, H. J.; Na, K. Y.; Chae, D. W.; Kim, C. H.; Kim, S., CRP level and HDL cholesterol concentration jointly predict mortality in a Korean population. *The American journal of medicine* **2012**, *125* (8), 787-95 e4.
172. Kuo, C. F.; Yu, K. H.; Luo, S. F.; Chiu, C. T.; Ko, Y. S.; Hwang, J. S.; Tseng, W. Y.; Chang, H. C.; Chen, H. W.; See, L. C., Gout and risk of non-alcoholic fatty liver disease. *Scandinavian journal of rheumatology* **2010**, *39* (6), 466-71.
173. Dessein, P. H.; Shipton, E. A.; Stanwix, A. E.; Joffe, B. I.; Ramokgadi, J., Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Annals of the rheumatic diseases* **2000**, *59* (7), 539-43.
174. Stiburkova, B.; Bleyer, A. J., Changes in serum urate and urate excretion with age. *Advances in chronic kidney disease* **2012**, *19* (6), 372-6.
175. Kuwabara, M., Hyperuricemia, Cardiovascular Disease, and Hypertension. *Pulse* **2016**, *3* (3-4), 242-52.
176. Feig, D. I., Hyperuricemia and hypertension. *Advances in chronic kidney disease* **2012**, *19* (6), 377-85.
177. Becker, M. A.; Jolly, M., Hyperuricemia and associated diseases. *Rheumatic diseases clinics of North America* **2006**, *32* (2), 275-93, v-vi.
178. Kuo, C. F.; Grainge, M. J.; See, L. C.; Yu, K. H.; Luo, S. F.; Valdes, A. M.; Zhang, W.; Doherty, M., Familial aggregation of gout and relative genetic and environmental contributions: a nationwide population study in Taiwan. *Annals of the rheumatic diseases* **2015**, *74* (2), 369-74.

15.nexos

I. Pruebas estadísticas para los parámetros bioquímicos en sueros de pacientes y controles.

Tabla 1S. Parámetros bioquímicos y clínicos de pacientes y controles.

Datos significativos con * $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$, en las pruebas de t de student para datos normales y prueba de U de Mann Whitney para los datos no normales. En el caso de comparaciones entre subgrupos, se realizó una prueba de ANOVA con un análisis post hoc de Bonferroni para datos normales y en caso de datos no normales, se realizó una prueba Post hoc de Games Howell.

Prueba de muestras independientes

| | | Prueba de Levene de calidad de varianzas | | prueba t para la igualdad de medias | | | | | | |
|---------------|--------------------------------|--|------|-------------------------------------|--------|------------------|----------------------|------------------------------|--|-----------|
| | | F | Sig. | t | gl | Sig. (bilateral) | Diferencia de medias | Diferencia de error estándar | 99% de intervalo de confianza de la diferencia | |
| | | | | | | | | | Inferior | Superior |
| ÁcidoÚrico | Se asumen varianzas iguales | 5.084 | .029 | -6.118 | 48 | .000 | -2.53622 | .41456 | -3.64817 | -1.42427 |
| | No se asumen varianzas iguales | | | -5.984 | 34.941 | .000 | -2.53622 | .42384 | -3.69078 | -1.38165 |
| Glucosa | Se asumen varianzas iguales | 6.270 | .016 | -5.92 | 48 | .557 | -2.29006 | 3.87099 | -12.67285 | 8.09272 |
| | No se asumen varianzas iguales | | | -5.77 | 32.493 | .568 | -2.29006 | 3.97109 | -13.15447 | 8.57435 |
| Colesterol | Se asumen varianzas iguales | .628 | .432 | .214 | 48 | .831 | 2.37853 | 11.11432 | -27.43235 | 32.18941 |
| | No se asumen varianzas iguales | | | .212 | 42.496 | .833 | 2.37853 | 11.24285 | -27.93872 | 32.69577 |
| Triglicéridos | Se asumen varianzas iguales | 8.933 | .004 | -3.007 | 48 | .004 | -118.60192 | 39.43990 | -224.38777 | -12.81607 |
| | No se asumen varianzas iguales | | | -2.904 | 26.441 | .007 | -118.60192 | 40.83404 | -231.92026 | -5.28359 |
| Creatinina | Se asumen varianzas iguales | 4.137 | .047 | -1.802 | 48 | .078 | -1.7497 | .09707 | -.43533 | .08539 |
| | No se asumen varianzas iguales | | | -1.739 | 25.647 | .094 | -1.7497 | .10064 | -.45491 | .10497 |
| HDL | Se asumen varianzas iguales | 1.488 | .229 | 3.810 | 45 | .000 | 10.64182 | 2.79295 | 3.12995 | 18.15368 |
| | No se asumen varianzas iguales | | | 3.892 | 43.264 | .000 | 10.64182 | 2.73439 | 3.27444 | 18.00920 |
| LDL | Se asumen varianzas iguales | .615 | .437 | 1.423 | 45 | .162 | 15.80982 | 11.11261 | -14.07850 | 45.69814 |
| | No se asumen varianzas iguales | | | 1.386 | 35.385 | .174 | 15.80982 | 11.40763 | -15.24303 | 46.86267 |
| PCR | Se asumen varianzas iguales | 1.555 | .220 | -5.10 | 39 | .613 | -.65881 | 1.29253 | -4.15888 | 2.84126 |
| | No se asumen varianzas iguales | | | -5.16 | 31.746 | .609 | -.65881 | 1.27579 | -4.15429 | 2.83667 |
| Edad | Se asumen varianzas iguales | 1.368 | .248 | -3.778 | 47 | .000 | -12.628 | 3.342 | -21.601 | -3.656 |
| | No se asumen varianzas iguales | | | -3.762 | 44.363 | .000 | -12.628 | 3.356 | -21.661 | -3.595 |

Estadísticos de prueba^a

| | Triglicéridos | HDL | PCR |
|-----------------------------|---------------|---------|---------|
| U de Mann-Whitney | 140.500 | 107.000 | 201.500 |
| W de Wilcoxon | 491.500 | 360.000 | 432.500 |
| Z | -3.331 | -3.586 | -.222 |
| Sig. asintótica (bilateral) | .001 | .000 | .824 |

a. Variable de agrupación: Clasificación

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: Clasificación

| | (I) Obesidad | (J) Obesidad | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 99% de intervalo de confianza | |
|--------------|--------------|--------------|----------------------------|----------------|------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Limite inferior | Limite superior |
| Games-Howell | Normopeso | Sobrepeso | -.333 | .142 | .061 | -.77 | .11 |
| | | Obesidad | -.833* | .090 | .000 | -1.14 | -.53 |
| | Sobrepeso | Normopeso | .333 | .142 | .061 | -.11 | .77 |
| | | Obesidad | -.500* | .109 | .000 | -.86 | -.14 |
| | Obesidad | Normopeso | .833* | .090 | .000 | .53 | 1.14 |
| | | Sobrepeso | .500* | .109 | .000 | .14 | .86 |

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.01.

Tabla 2S. Correlación de Spearman para datos clínicos de los voluntarios evaluados.

| | | Correlaciones | | | | | | | | | | | |
|-----------------|-----------------------------|---------------|---------|------------|---------------|------------|--------|--------|--------|-------|----------|--------------|--------|
| Rho de Spearman | Obesidad | AcidoÚnico | Glucosa | Colesterol | Triglicéridos | Creatinina | HDL | LDL | PCR | Edad | EnfRenal | Hipertensión | |
| | Coefficiente de correlación | 1.000 | .463** | .208 | -.016 | -.288* | -.045 | -.251 | -.204 | -.016 | .366* | .047 | .142 |
| | Sig. (bilateral) | . | .001 | .156 | .913 | .047 | .762 | .096 | .179 | .921 | .011 | .763 | .358 |
| | N | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 48 | 45 | 45 | 39 | 47 | 44 | 44 |
| | Coefficiente de correlación | .463** | 1.000 | .186 | -.117 | .407** | .113 | -.363* | -.320* | -.112 | .175 | .169 | .078 |
| | Sig. (bilateral) | .001 | . | .196 | .420 | .003 | .433 | .012 | .028 | .487 | .229 | .261 | .608 |
| | N | 48 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 47 | 47 | 41 | 49 | 46 | 46 |
| | Coefficiente de correlación | .208 | .186 | 1.000 | .190 | .129 | -.284* | -.123 | .088 | -.307 | .266 | -.100 | .039 |
| | Sig. (bilateral) | .156 | .196 | . | .187 | .374 | .046 | .411 | .557 | .051 | .065 | .510 | .798 |
| | N | 48 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 47 | 47 | 41 | 49 | 46 | 46 |
| | Coefficiente de correlación | -.016 | -.117 | .190 | 1.000 | .267 | -.349* | .237 | .723** | -.013 | .155 | -.282 | -.109 |
| | Sig. (bilateral) | .913 | .420 | .187 | . | .061 | .013 | .108 | .000 | .934 | .286 | .058 | .469 |
| | N | 48 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 47 | 47 | 41 | 49 | 46 | 46 |
| | Coefficiente de correlación | .288* | .407** | .129 | .267 | 1.000 | -.101 | -.295* | -.210 | -.090 | .279 | .050 | -.071 |
| | Sig. (bilateral) | .047 | .003 | .374 | .061 | . | .486 | .044 | .157 | .574 | .052 | .743 | .641 |
| | N | 48 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 47 | 47 | 41 | 49 | 46 | 46 |
| | Coefficiente de correlación | -.045 | .113 | -.284* | -.349* | -.101 | 1.000 | -.258 | -.281 | .313* | .174 | .381** | .251 |
| | Sig. (bilateral) | .762 | .433 | .046 | .013 | .486 | . | .080 | .056 | .047 | .232 | .009 | .093 |
| | N | 48 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 47 | 47 | 41 | 49 | 46 | 46 |
| | Coefficiente de correlación | -.251 | -.363* | -.123 | .237 | -.295* | -.258 | 1.000 | .257 | -.231 | -.332* | -.195 | -.277 |
| | Sig. (bilateral) | .096 | .012 | .411 | .108 | .044 | .080 | . | .081 | .157 | .024 | .210 | .072 |
| | N | 45 | 47 | 47 | 47 | 47 | 47 | 47 | 47 | 39 | 46 | 43 | 43 |
| | Coefficiente de correlación | -.204 | -.320* | .088 | .723** | -.210 | -.281 | .257 | 1.000 | -.041 | .030 | -.261 | .028 |
| | Sig. (bilateral) | .179 | .028 | .557 | .000 | .157 | .056 | .081 | . | .804 | .845 | .091 | .859 |
| | N | 45 | 47 | 47 | 47 | 47 | 47 | 47 | 47 | 39 | 46 | 43 | 43 |
| | Coefficiente de correlación | -.016 | -.112 | -.307 | -.013 | -.090 | .313* | -.231 | -.041 | 1.000 | .223 | .107 | .255 |
| | Sig. (bilateral) | .921 | .487 | .051 | .934 | .574 | .047 | .157 | .804 | . | .160 | .517 | .117 |
| | N | 39 | 41 | 41 | 41 | 41 | 41 | 39 | 39 | 41 | 41 | 39 | 39 |
| | Coefficiente de correlación | .366* | .175 | .266 | .155 | .279 | .174 | -.332* | .030 | .223 | 1.000 | .116 | .429** |
| | Sig. (bilateral) | .011 | .229 | .065 | .286 | .052 | .232 | .024 | .845 | .160 | . | .442 | .003 |
| | N | 47 | 49 | 49 | 49 | 49 | 49 | 46 | 46 | 41 | 49 | 46 | 46 |
| | Coefficiente de correlación | .047 | .169 | -.100 | -.282 | .050 | .381** | -.195 | -.261 | .107 | .116 | 1.000 | .378** |
| | Sig. (bilateral) | .763 | .261 | .510 | .058 | .743 | .009 | .210 | .091 | .517 | .442 | . | .010 |
| | N | 44 | 46 | 46 | 46 | 46 | 46 | 43 | 43 | 39 | 46 | 46 | 46 |
| | Coefficiente de correlación | .142 | .078 | .039 | -.109 | -.071 | .251 | -.277 | .028 | .255 | .429** | .378** | 1.000 |
| | Sig. (bilateral) | .358 | .608 | .798 | .469 | .641 | .093 | .072 | .859 | .117 | .003 | .010 | . |
| | N | 44 | 46 | 46 | 46 | 46 | 46 | 43 | 43 | 39 | 46 | 46 | 46 |

** La correlación es significativa en el nivel 0.01 (2 colas).

* La correlación es significativa en el nivel 0.05 (2 colas).

Tabla 3S. Niveles de ácido úrico respecto al tiempo de ataque de gota.

Estadísticos de prueba^a

| | AU |
|--|-------------------|
| U de Mann-Whitney | 38.000 |
| W de Wilcoxon | 83.000 |
| Z | -.221 |
| Sig. asintótica (bilateral) | .825 |
| Significación exacta [2* (sig. unilateral)] | .863 ^b |

a. Variable de agrupación: ataque

b. No corregido para empates.

Tabla 4S. Niveles de PCR respecto al tiempo de ataque de gota.

Estadísticos de prueba^a

| | PCR |
|--|-------------------|
| U de Mann-Whitney | 20.000 |
| W de Wilcoxon | 41.000 |
| Z | -.826 |
| Sig. asintótica (bilateral) | .409 |
| Significación exacta [2* (sig. unilateral)] | .456 ^b |

a. Variable de agrupación:
MesesUltimoAtaque

b. No corregido para empates.

Tabla 5S. Relación entre los niveles de PCR y los niveles de ácido úrico en pacientes y controles.

Estadísticos de prueba^a

| | PCR |
|--|-------------------|
| U de Mann-Whitney | 20.000 |
| W de Wilcoxon | 41.000 |
| Z | -.826 |
| Sig. asintótica (bilateral) | .409 |
| Significación exacta [2* (sig. unilateral)] | .456 ^b |

a. Variable de agrupación:
MesesUltimoAtaque

b. No corregido para empates.

Tabla 6S. Niveles de PCR con el peso en pacientes y controles

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: CRP

| | (I) CLASAU | (J) CLASAU | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Bonferroni | Controles AU <7.2 mg/dL | Pacientes AU < 7.2 mg/dL | -2.07786 | 1.81110 | .775 | -6.6140 | 2.4583 |
| | | Pacientes AU>7.2 mg/dL | .05071 | 1.43710 | 1.000 | -3.5487 | 3.6501 |
| | Pacientes AU < 7.2 mg/dL | Controles AU <7.2 mg/dL | 2.07786 | 1.81110 | .775 | -2.4583 | 6.6140 |
| | | Pacientes AU>7.2 mg/dL | 2.12857 | 1.90907 | .816 | -2.6529 | 6.9101 |
| | Pacientes AU>7.2 mg/dL | Controles AU <7.2 mg/dL | -.05071 | 1.43710 | 1.000 | -3.6501 | 3.5487 |
| | | Pacientes AU < 7.2 mg/dL | -2.12857 | 1.90907 | .816 | -6.9101 | 2.6529 |

Tabla 7S. Niveles de triglicéridos en pacientes y controles con respecto a sus niveles de ácido úrico

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: TRIGLICERIDOS

| | (I) CLASIFICACION | (J) CLASIFICACION | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|--------------|----------------------|----------------------|----------------------------|----------------|------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Games-Howell | Controles con AU<7.2 | Pacientes con AU<7.2 | -50.07692 | 39.97008 | .453 | -161.0414 | 60.8875 |
| | | Pacientes AU>7.2 | -159.71692* | 57.99737 | .037 | -310.3530 | -9.0808 |
| | Pacientes con AU<7.2 | Controles con AU<7.2 | 50.07692 | 39.97008 | .453 | -60.8875 | 161.0414 |
| | | Pacientes AU>7.2 | -109.64000 | 68.76594 | .269 | -282.5188 | 63.2388 |
| | Pacientes AU>7.2 | Controles con AU<7.2 | 159.71692* | 57.99737 | .037 | 9.0808 | 310.3530 |
| | | Pacientes con AU<7.2 | 109.64000 | 68.76594 | .269 | -63.2388 | 282.5188 |

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Tabla 8S. Niveles de triglicéridos y peso en pacientes y controles.

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: tag

| | (I) gpo | (J) gpo | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|----------------|-----------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Games-Howell | Controles normopeso | Controles sobrepeso | 8.84848 | 21.45858 | .994 | -54.4256 | 72.1226 |
| | | Pacientes normopeso | -34.66667 | 28.64850 | .750 | -162.8177 | 93.4844 |
| | | Pacientes sobrepeso | -74.53333 | 40.68249 | .400 | -203.9471 | 54.8804 |
| | | Pacientes obesidad | -97.90833 | 50.21932 | .362 | -268.7818 | 72.9651 |
| | Controles sobrepeso | Controles normopeso | -8.84848 | 21.45858 | .994 | -72.1226 | 54.4256 |
| | | Pacientes normopeso | -43.51515 | 28.15356 | .593 | -174.5355 | 87.5052 |
| | | Pacientes sobrepeso | -83.38182 | 40.33549 | .295 | -212.4357 | 45.6720 |
| | | Pacientes obesidad | -106.75682 | 49.93863 | .289 | -277.5787 | 64.0651 |
| | Pacientes normopeso | Controles normopeso | 34.66667 | 28.64850 | .750 | -93.4844 | 162.8177 |
| | | Controles sobrepeso | 43.51515 | 28.15356 | .593 | -87.5052 | 174.5355 |
| | | Pacientes sobrepeso | -39.86667 | 44.57822 | .893 | -186.0328 | 106.2995 |
| | | Pacientes obesidad | -63.24167 | 53.42408 | .760 | -242.9763 | 116.4929 |
| | Pacientes sobrepeso | Controles normopeso | 74.53333 | 40.68249 | .400 | -54.8804 | 203.9471 |
| | | Controles sobrepeso | 83.38182 | 40.33549 | .295 | -45.6720 | 212.4357 |
| | | Pacientes normopeso | 39.86667 | 44.57822 | .893 | -106.2995 | 186.0328 |
| | | Pacientes obesidad | -23.37500 | 60.73270 | .995 | -212.3638 | 165.6138 |
| Pacientes obesidad | Controles normopeso | 97.90833 | 50.21932 | .362 | -72.9651 | 268.7818 | |
| | Controles sobrepeso | 106.75682 | 49.93863 | .289 | -64.0651 | 277.5787 | |
| | Pacientes normopeso | 63.24167 | 53.42408 | .760 | -116.4929 | 242.9763 | |
| | Pacientes sobrepeso | 23.37500 | 60.73270 | .995 | -165.6138 | 212.3638 | |

Tabla 9S. Niveles de triglicéridos y HDLs.

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: HDLT

| | (I) CLASTAG | (J) CLASTAG | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|------------|--------------------|--------------------|----------------------------|----------------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Bonferroni | Controles <150 TAG | Controles >150 TAG | 6.88889 | 4.13337 | .617 | -4.5434 | 18.3211 |
| | | Pacientes <150 TAG | 17.05556* | 4.37435 | .002 | 4.9568 | 29.1543 |
| | | Pacientes >150TAG | 10.88889* | 3.18833 | .008 | 2.0705 | 19.7073 |
| | Controles >150 TAG | Controles <150 TAG | -6.88889 | 4.13337 | .617 | -18.3211 | 4.5434 |
| | | Pacientes <150 TAG | 10.16667 | 5.16258 | .332 | -4.1122 | 24.4455 |
| | | Pacientes >150TAG | 4.00000 | 4.20508 | 1.000 | -7.6306 | 15.6306 |
| | Pacientes <150 TAG | Controles <150 TAG | -17.05556* | 4.37435 | .002 | -29.1543 | -4.9568 |
| | | Controles >150 TAG | -10.16667 | 5.16258 | .332 | -24.4455 | 4.1122 |
| | | Pacientes >150TAG | -6.16667 | 4.44217 | 1.000 | -18.4530 | 6.1197 |
| | Pacientes >150TAG | Controles <150 TAG | -10.88889* | 3.18833 | .008 | -19.7073 | -2.0705 |
| | | Controles >150 TAG | -4.00000 | 4.20508 | 1.000 | -15.6306 | 7.6306 |
| | | Pacientes <150 TAG | 6.16667 | 4.44217 | 1.000 | -6.1197 | 18.4530 |

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Tabla 10S. Niveles de LDL en pacientes y controles, normotrigliceridemicos e hipertrigliceridemicos

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: LDLT

| | (I) CLASTAG2 | (J) CLASTAG2 | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|------------|--------------------|--------------------|----------------------------|----------------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Bonferroni | Controles <150 TAG | Controles >150 TAG | -5.29841 | 16.03614 | 1.000 | -49.6518 | 39.0550 |
| | | Pacientes <150 TAG | -18.98889 | 16.97106 | 1.000 | -65.9281 | 27.9503 |
| | | Pacientes >150TAG | 26.81944 | 12.36968 | .214 | -7.3931 | 61.0320 |
| | Controles >150 TAG | Controles <150 TAG | 5.29841 | 16.03614 | 1.000 | -39.0550 | 49.6518 |
| | | Pacientes <150 TAG | -13.69048 | 20.02913 | 1.000 | -69.0879 | 41.7069 |
| | | Pacientes >150TAG | 32.11786 | 16.31436 | .333 | -13.0051 | 77.2408 |
| | Pacientes <150 TAG | Controles <150 TAG | 18.98889 | 16.97106 | 1.000 | -27.9503 | 65.9281 |
| | | Controles >150 TAG | 13.69048 | 20.02913 | 1.000 | -41.7069 | 69.0879 |
| | | Pacientes >150TAG | 45.80833 | 17.23419 | .066 | -1.8587 | 93.4753 |
| | Pacientes >150TAG | Controles <150 TAG | -26.81944 | 12.36968 | .214 | -61.0320 | 7.3931 |
| | | Controles >150 TAG | -32.11786 | 16.31436 | .333 | -77.2408 | 13.0051 |
| | | Pacientes <150 TAG | -45.80833 | 17.23419 | .066 | -93.4753 | 1.8587 |

Tabla 11S. Niveles de HDL y triglicéridos

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: HDLT

| | (I) CLASTAG | (J) CLASTAG | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|------------|--------------------|--------------------|----------------------------|----------------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Bonferroni | Controles <150 TAG | Controles >150 TAG | 6.88889 | 4.13337 | .617 | -4.5434 | 18.3211 |
| | | Pacientes <150 TAG | 17.05556* | 4.37435 | .002 | 4.9568 | 29.1543 |
| | | Pacientes >150TAG | 10.88889* | 3.18833 | .008 | 2.0705 | 19.7073 |
| | Controles >150 TAG | Controles <150 TAG | -6.88889 | 4.13337 | .617 | -18.3211 | 4.5434 |
| | | Pacientes <150 TAG | 10.16667 | 5.16258 | .332 | -4.1122 | 24.4455 |
| | | Pacientes >150TAG | 4.00000 | 4.20508 | 1.000 | -7.6306 | 15.6306 |
| | Pacientes <150 TAG | Controles <150 TAG | -17.05556* | 4.37435 | .002 | -29.1543 | -4.9568 |
| | | Controles >150 TAG | -10.16667 | 5.16258 | .332 | -24.4455 | 4.1122 |
| | | Pacientes >150TAG | -6.16667 | 4.44217 | 1.000 | -18.4530 | 6.1197 |
| | Pacientes >150TAG | Controles <150 TAG | -10.88889* | 3.18833 | .008 | -19.7073 | -2.0705 |
| | | Controles >150 TAG | -4.00000 | 4.20508 | 1.000 | -15.6306 | 7.6306 |
| | | Pacientes <150 TAG | 6.16667 | 4.44217 | 1.000 | -6.1197 | 18.4530 |

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Tabla 12S. Niveles de LDL en controles y pacientes normuricemicos e hiperuricemicos.

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: LDLA

| | (I) CLASIAU | (J) CLASIAU | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|------------|----------------------|----------------------|----------------------------|----------------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Bonferroni | Controles con AU<7.2 | Pacientes con AU<7.2 | 2.39467 | 14.62599 | 1.000 | -34.0090 | 38.7983 |
| | | Pacientes AU>7.2 | 25.09723 | 12.86552 | .172 | -6.9246 | 57.1191 |
| | Pacientes con AU<7.2 | Controles con AU<7.2 | -2.39467 | 14.62599 | 1.000 | -38.7983 | 34.0090 |
| | | Pacientes AU>7.2 | 22.70256 | 16.31532 | .513 | -17.9057 | 63.3109 |
| | Pacientes AU>7.2 | Controles con AU<7.2 | -25.09723 | 12.86552 | .172 | -57.1191 | 6.9246 |
| | | Pacientes con AU<7.2 | -22.70256 | 16.31532 | .513 | -63.3109 | 17.9057 |

Tabla 13S. Niveles de LDL en controles y pacientes con respecto a su peso

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: LDL

| | (I) PESOCLAS | (J) PESOCLAS | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|----------------|----------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Bonferroni | Controles normopeso | Controles sobrepeso | 9.84667 | 16.00404 | 1.000 | -37.7041 | 57.3974 |
| | | Pacientes normopeso | 33.66667 | 24.79335 | 1.000 | -39.9986 | 107.3319 |
| | | Pacientes sobrepeso | 21.26667 | 15.56144 | 1.000 | -24.9690 | 67.5024 |
| | | Pacientes obesidad | 4.90000 | 18.93623 | 1.000 | -51.3628 | 61.1628 |
| | Controles sobrepeso | Controles normopeso | -9.84667 | 16.00404 | 1.000 | -57.3974 | 37.7041 |
| | | Pacientes normopeso | 23.82000 | 25.80573 | 1.000 | -52.8533 | 100.4933 |
| | | Pacientes sobrepeso | 11.42000 | 17.12847 | 1.000 | -39.4716 | 62.3116 |
| | Pacientes obesidad | Controles normopeso | -4.94667 | 20.24368 | 1.000 | -65.0941 | 55.2008 |
| | | Pacientes normopeso | -33.66667 | 24.79335 | 1.000 | -107.3319 | 39.9986 |
| | | Controles sobrepeso | -23.82000 | 25.80573 | 1.000 | -100.4933 | 52.8533 |
| | Pacientes sobrepeso | Pacientes normopeso | -12.40000 | 25.53361 | 1.000 | -88.2647 | 63.4647 |
| | | Pacientes obesidad | -28.76667 | 27.71980 | 1.000 | -111.1270 | 53.5936 |
| | | Controles normopeso | -21.26667 | 15.56144 | 1.000 | -67.5024 | 24.9690 |
| | Pacientes obesidad | Controles sobrepeso | -11.42000 | 17.12847 | 1.000 | -62.3116 | 39.4716 |
| | | Pacientes normopeso | 12.40000 | 25.53361 | 1.000 | -63.4647 | 88.2647 |
| | | Pacientes obesidad | -16.36667 | 19.89563 | 1.000 | -75.4800 | 42.7467 |
| Pacientes obesidad | Controles normopeso | -4.90000 | 18.93623 | 1.000 | -61.1628 | 51.3628 | |
| | Controles sobrepeso | 4.94667 | 20.24368 | 1.000 | -55.2008 | 65.0941 | |
| | Pacientes normopeso | 28.76667 | 27.71980 | 1.000 | -53.5936 | 111.1270 | |
| | Pacientes sobrepeso | 16.36667 | 19.89563 | 1.000 | -42.7467 | 75.4800 | |

Tabla 14S. Niveles de colesterol y LDL en pacientes y controles

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: LDLC

| | (I) CLASCOL | (J) CLASCOL | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 99% de intervalo de confianza | |
|--------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------|------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Games-Howell | Controles <200 Colesterol | Controles >200 Colesterol | -44.85000* | 7.77771 | .000 | -71.9780 | -17.7220 |
| | | Pacientes <200 Colesterol | 4.98750 | 8.83933 | .942 | -25.3092 | 35.2842 |
| | | Pacientes >200 Colesterol | -34.26667 | 30.12051 | .684 | -193.1614 | 124.6281 |
| | Controles >200 Colesterol | Controles <200 Colesterol | 44.85000* | 7.77771 | .000 | 17.7220 | 71.9780 |
| | | Pacientes <200 Colesterol | 49.83750* | 8.48249 | .000 | 20.6315 | 79.0435 |
| | | Pacientes >200 Colesterol | 10.58333 | 30.01773 | .983 | -149.0257 | 170.1924 |
| | Pacientes <200 Colesterol | Controles <200 Colesterol | -4.98750 | 8.83933 | .942 | -35.2842 | 25.3092 |
| | | Controles >200 Colesterol | -49.83750* | 8.48249 | .000 | -79.0435 | -20.6315 |
| | | Pacientes >200 Colesterol | -39.25417 | 30.31015 | .600 | -196.8927 | 118.3844 |
| | Pacientes >200 Colesterol | Controles <200 Colesterol | 34.26667 | 30.12051 | .684 | -124.6281 | 193.1614 |
| | | Controles >200 Colesterol | -10.58333 | 30.01773 | .983 | -170.1924 | 149.0257 |
| | | Pacientes <200 Colesterol | 39.25417 | 30.31015 | .600 | -118.3844 | 196.8927 |

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.01.

Tabla 15S. Niveles de ácido úrico en pacientes y controles con respecto a su peso.

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: AUP

| (I) PESOA | (J) PESOA | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 99% de intervalo de confianza | | |
|---------------------|---------------------|----------------------------|----------------|---------|-------------------------------|-----------------|---------|
| | | | | | Límite inferior | Límite superior | |
| Games-Howell | Controles normopeso | Controles sobrepeso | -.46788 | .38313 | .739 | -1.8709 | .9352 |
| | | Pacientes normopeso | -3.71333 | 1.55548 | .368 | -27.8827 | 20.4561 |
| | | Pacientes sobrepeso | -2.08606* | .49965 | .004 | -3.9830 | -.1891 |
| | | Pacientes obesidad | -3.47583* | .77580 | .010 | -6.9473 | -.0043 |
| | Controles sobrepeso | Controles normopeso | .46788 | .38313 | .739 | -.9352 | 1.8709 |
| | | Pacientes normopeso | -3.24545 | 1.55369 | .443 | -27.5871 | 21.0962 |
| | | Pacientes sobrepeso | -1.61818 | .49405 | .032 | -3.5155 | .2791 |
| | Pacientes obesidad | Controles normopeso | -3.00795 | .77221 | .023 | -6.4878 | .4719 |
| | | Controles sobrepeso | 3.71333 | 1.55548 | .368 | -20.4561 | 27.8827 |
| | | Pacientes normopeso | 3.24545 | 1.55369 | .443 | -21.0962 | 27.5871 |
| | Pacientes sobrepeso | Controles normopeso | 1.62727 | 1.58644 | .831 | -19.9702 | 23.2247 |
| | | Controles sobrepeso | 1.69382 | 1.69382 | 1.000 | -16.0105 | 16.4855 |
| Pacientes normopeso | | 2.08606* | .49965 | .004 | .1891 | 3.9830 | |
| Pacientes obesidad | | 1.61818 | .49405 | .032 | -.2791 | 3.5155 | |
| Pacientes obesidad | Controles normopeso | -1.62727 | 1.58644 | .831 | -23.2247 | 19.9702 | |
| | Controles sobrepeso | -1.38977 | .83616 | .491 | -4.8777 | 2.0981 | |
| | Pacientes normopeso | 3.47583* | .77580 | .010 | .0043 | 6.9473 | |
| | Pacientes sobrepeso | 3.00795 | .77221 | .023 | -.4719 | 6.4878 | |
| | Controles normopeso | -.23750 | 1.69382 | 1.000 | -16.4855 | 16.0105 | |
| | Pacientes sobrepeso | 1.38977 | .83616 | .491 | -2.0981 | 4.8777 | |

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.01.

II. Pruebas estadísticas para el análisis de expresión relativa de genes de inflamación en pacientes con gota inter-crítica y controles sin gota ni hiperuricemia, en células mononucleares.

Tabla 16S. Expresión de ALPK1 en pacientes y controles respecto a sus niveles de ácido úrico

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: EXPALPK

| | (I) CLASALPK1 | (J) CLASALPK1 | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|------------|-------------------|-------------------|----------------------------|----------------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Bonferroni | Controles <7.2 AU | Pacientes <7.2 AU | -.16629 | .09734 | .305 | -.4185 | .0859 |
| | | Pacientes >7.2 AU | -.07038 | .07650 | 1.000 | -.2686 | .1278 |
| | Pacientes <7.2 AU | Controles <7.2 AU | .16629 | .09734 | .305 | -.0859 | .4185 |
| | | Pacientes >7.2 AU | .09591 | .10425 | 1.000 | -.1742 | .3660 |
| | Pacientes >7.2 AU | Controles <7.2 AU | .07038 | .07650 | 1.000 | -.1278 | .2686 |
| | | Pacientes <7.2 AU | -.09591 | .10425 | 1.000 | -.3660 | .1742 |

Tabla 17S. Expresión de ALPK1 en pacientes y controles respecto a peso

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: EALPK1PESO

| | (I) ALPK1PESO | (J) ALPK1PESO | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|--------------|------------------------|------------------------|----------------------------|----------------|------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Games-Howell | Personas con normopeso | Personas con sobrepeso | -.11211 | .07398 | .310 | -.3028 | .0786 |
| | | Personas con obesidad | -.23367* | .06105 | .017 | -.4152 | -.0521 |
| | Personas con sobrepeso | Personas con normopeso | .11211 | .07398 | .310 | -.0786 | .3028 |
| | | Personas con obesidad | -.12156 | .07290 | .266 | -.3232 | .0800 |
| | Personas con obesidad | Personas con normopeso | .23367* | .06105 | .017 | .0521 | .4152 |
| | | Personas con sobrepeso | .12156 | .07290 | .266 | -.0800 | .3232 |

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Tabla 18S. Expresión de TLR4 en pacientes y controles respecto a sus niveles de ácido úrico

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: EXPTLR4

| | (I) CLASTLR4 | (J) CLASTLR4 | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|--------------|-------------------|-------------------|----------------------------|----------------|------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Games-Howell | Controles <7.2 AU | Pacientes <7.2 AU | .01692 | .04424 | .923 | -.1035 | .1373 |
| | | Pacientes >7.2 AU | -.16480 | .09086 | .258 | -.4611 | .1315 |
| | Pacientes <7.2 AU | Controles <7.2 AU | -.01692 | .04424 | .923 | -.1373 | .1035 |
| | | Pacientes >7.2 AU | -.18172 | .09210 | .211 | -.4782 | .1147 |
| | Pacientes >7.2 AU | Controles <7.2 AU | .16480 | .09086 | .258 | -.1315 | .4611 |
| | | Pacientes <7.2 AU | .18172 | .09210 | .211 | -.1147 | .4782 |

Tabla 19S. Expresión de TLR4 en pacientes y controles respecto a peso

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: EXPTLR4p

| | (I) ClasTLR4p | (J) ClasTLR4p | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|--------------|------------------------|------------------------|----------------------------|----------------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Bonferroni | Personas con normopeso | Personas con sobrepeso | -.03056 | .07477 | 1.000 | -.2243 | .1632 |
| | | Personas con obesidad | -.00045 | .13229 | 1.000 | -.3432 | .3423 |
| | Personas con sobrepeso | Personas con normopeso | .03056 | .07477 | 1.000 | -.1632 | .2243 |
| | | Personas con obesidad | .03011 | .13681 | 1.000 | -.3244 | .3846 |
| | Personas con obesidad | Personas con normopeso | .00045 | .13229 | 1.000 | -.3423 | .3432 |
| | | Personas con sobrepeso | -.03011 | .13681 | 1.000 | -.3846 | .3244 |
| Games-Howell | Personas con normopeso | Personas con sobrepeso | -.03056 | .08450 | .931 | -.2559 | .1948 |
| | | Personas con obesidad | -.00045 | .05383 | 1.000 | -.2022 | .2013 |
| | Personas con sobrepeso | Personas con normopeso | .03056 | .08450 | .931 | -.1948 | .2559 |
| | | Personas con obesidad | .03011 | .08478 | .933 | -.2105 | .2708 |
| | Personas con obesidad | Personas con normopeso | .00045 | .05383 | 1.000 | -.2013 | .2022 |
| | | Personas con sobrepeso | -.03011 | .08478 | .933 | -.2708 | .2105 |

Tabla 20S. Expresión de IL1 β en pacientes y controles respecto a sus niveles de ácido úrico

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: EXPIL1B

| | (I) CLASIL1B | (J) CLASIL1B | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|--------------|-------------------|-------------------|----------------------------|----------------|------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Games-Howell | Controles <7.2 AU | Pacientes <7.2 AU | -1.04300 | .58657 | .270 | -2.9675 | .8815 |
| | | Pacientes >7.2 AU | -.04868 | .30105 | .986 | -.8632 | .7659 |
| | Pacientes <7.2 AU | Controles <7.2 AU | 1.04300 | .58657 | .270 | -.8815 | 2.9675 |
| | | Pacientes >7.2 AU | .99431 | .60647 | .308 | -.9209 | 2.9096 |
| | Pacientes >7.2 AU | Controles <7.2 AU | .04868 | .30105 | .986 | -.7659 | .8632 |
| | | Pacientes <7.2 AU | -.99431 | .60647 | .308 | -2.9096 | .9209 |

Tabla 21S. Expresión de IL1 β en pacientes y controles respecto a peso

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: IL1Bp

| | (I) CLASIL1Bp | (J) CLASIL1Bp | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|------------|------------------------|------------------------|----------------------------|----------------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Bonferroni | Personas con normopeso | Personas con sobrepeso | -.34576 | .38152 | 1.000 | -1.3425 | .6510 |
| | | Personas con obesidad | -.64622 | .55287 | .769 | -2.0906 | .7982 |
| | Personas con sobrepeso | Personas con normopeso | .34576 | .38152 | 1.000 | -.6510 | 1.3425 |
| | | Personas con obesidad | -.30046 | .56588 | 1.000 | -1.7789 | 1.1780 |
| | Personas con obesidad | Personas con normopeso | .64622 | .55287 | .769 | -.7982 | 2.0906 |
| | | Personas con sobrepeso | .30046 | .56588 | 1.000 | -1.1780 | 1.7789 |

Tabla 22S. Expresión de ABCG2 en pacientes y controles respecto a sus niveles de ácido úrico

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: EXPABCG2AU

| | (I) CLASUABCG2AU | (J) CLASUABCG2AU | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Bonferroni | Controles <7.2 mg/dL AU | Pacientes <7.2 mg/dL AU | -.01158 | .04044 | 1.000 | -.1183 | .0952 |
| | | Pacientes >7.2 mg/dL AU | .00196 | .03133 | 1.000 | -.0807 | .0846 |
| | Pacientes <7.2 mg/dL AU | Controles <7.2 mg/dL AU | .01158 | .04044 | 1.000 | -.0952 | .1183 |
| | | Pacientes >7.2 mg/dL AU | .01354 | .04430 | 1.000 | -.1034 | .1305 |
| | Pacientes >7.2 mg/dL AU | Controles <7.2 mg/dL AU | -.00196 | .03133 | 1.000 | -.0846 | .0807 |
| | | Pacientes <7.2 mg/dL AU | -.01354 | .04430 | 1.000 | -.1305 | .1034 |

Tabla 23S. Expresión de ABCG2 en pacientes y controles respecto a sus niveles de triglicéridos

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: EXPABCG2TAG

| | (I) CABCG2TAG | (J) CABCG2TAG | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|--------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------|------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Games-Howell | Controles <150 mg/dL TAG | Controles >150 mg/dL TAG | -.12844 | .07071 | .384 | -.4161 | .1593 |
| | | Pacientes <150 mg/dL TAG | -.03512 | .02459 | .649 | -.5937 | .5235 |
| | | Pacientes >150 mg/dL TAG | -.09359 | .05898 | .442 | -.2888 | .1016 |
| | | Controles >150 mg/dL TAG | .12844 | .07071 | .384 | -.1593 | .4161 |
| | Pacientes <150 mg/dL TAG | Controles <150 mg/dL TAG | .09332 | .07483 | .629 | -.1886 | .3752 |
| | | Pacientes <150 mg/dL TAG | .03485 | .09205 | .980 | -.2525 | .3222 |
| | | Controles >150 mg/dL TAG | -.03512 | .02459 | .649 | -.5235 | .5937 |
| | | Pacientes >150 mg/dL TAG | -.09332 | .07483 | .629 | -.3752 | .1886 |
| | Pacientes >150 mg/dL TAG | Controles <150 mg/dL TAG | -.05846 | .06387 | .798 | -.2632 | .1463 |
| | | Controles >150 mg/dL TAG | .09359 | .05898 | .442 | -.1016 | .2888 |
| | | Pacientes >150 mg/dL TAG | -.03485 | .09205 | .980 | -.3222 | .2525 |
| | | Pacientes <150 mg/dL TAG | .05846 | .06387 | .798 | -.1463 | .2632 |

Tabla 24S. Expresión de ABCG2 en pacientes y controles respecto a su peso

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: EABCG2PESO

| | (I) ABCG2PESO | (J) ABCG2PESO | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|------------|------------------------|------------------------|----------------------------|----------------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Bonferroni | Personas con normopeso | Personas con sobrepeso | -.04979 | .04001 | .686 | -.1548 | .0553 |
| | | Personas con obesidad | .01328 | .06843 | 1.000 | -.1664 | .1929 |
| | Personas con sobrepeso | Personas con normopeso | .04979 | .04001 | .686 | -.0553 | .1548 |
| | | Personas con obesidad | .06306 | .06959 | 1.000 | -.1196 | .2457 |
| | Personas con obesidad | Personas con normopeso | -.01328 | .06843 | 1.000 | -.1929 | .1664 |
| | | Personas con sobrepeso | -.06306 | .06959 | 1.000 | -.2457 | .1196 |

Tabla 25S. Expresión de URAT1 en pacientes y controles respecto a sus niveles de ácido úrico

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: EXPURAT1AU

| | (I) CLASURATAU | (J) CLASURATAU | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Bonferroni | Controles <7.2 mg/dL AU | Pacientes <7.2 mg/dL AU | .03124 | .02505 | .676 | -.0337 | .0962 |
| | | Pacientes >7.2 mg/dL AU | .00249 | .02346 | 1.000 | -.0583 | .0633 |
| | Pacientes <7.2 mg/dL AU | Controles <7.2 mg/dL AU | -.03124 | .02505 | .676 | -.0962 | .0337 |
| | | Pacientes >7.2 mg/dL AU | -.02876 | .02912 | 1.000 | -.1042 | .0467 |
| | Pacientes >7.2 mg/dL AU | Controles <7.2 mg/dL AU | -.00249 | .02346 | 1.000 | -.0633 | .0583 |
| | | Pacientes <7.2 mg/dL AU | .02876 | .02912 | 1.000 | -.0467 | .1042 |

Tabla 26S. Expresión de URAT1 en pacientes y controles respecto a sus niveles de triglicéridos

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: EXPURAT1TAG

| | (I) CURAT1TAG | (J) CURAT1TAG | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Bonferroni | Controles <150 mg/dL TAG | Controles > 150 mg/dL TAG | -.05861 | .02869 | .319 | -.1418 | .0245 |
| | | Pacientes < 150 mg/dL TAG | -.02826 | .03091 | 1.000 | -.1179 | .0613 |
| | | Pacientes > 150 mg/dL TAG | -.01659 | .02499 | 1.000 | -.0890 | .0559 |
| | Controles > 150 mg/dL TAG | Controles <150 mg/dL TAG | .05861 | .02869 | .319 | -.0245 | .1418 |
| | | Pacientes < 150 mg/dL TAG | .03035 | .03450 | 1.000 | -.0697 | .1304 |
| | | Pacientes > 150 mg/dL TAG | .04202 | .02932 | .995 | -.0430 | .1270 |
| | Pacientes < 150 mg/dL TAG | Controles <150 mg/dL TAG | .02826 | .03091 | 1.000 | -.0613 | .1179 |
| | | Controles > 150 mg/dL TAG | -.03035 | .03450 | 1.000 | -.1304 | .0697 |
| | | Pacientes > 150 mg/dL TAG | .01168 | .03150 | 1.000 | -.0796 | .1030 |
| | Pacientes > 150 mg/dL TAG | Controles <150 mg/dL TAG | .01659 | .02499 | 1.000 | -.0559 | .0890 |
| | | Controles > 150 mg/dL TAG | -.04202 | .02932 | .995 | -.1270 | .0430 |
| | | Pacientes < 150 mg/dL TAG | -.01168 | .03150 | 1.000 | -.1030 | .0796 |

Tabla 27S. Expresión de URAT1 en pacientes y controles respecto a su peso

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: EURAT1PESO

| | (I) URAT1PESO | (J) URAT1PESO | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|------------|------------------------|------------------------|----------------------------|----------------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Bonferroni | Personas con normopeso | Personas con sobrepeso | .00378 | .01917 | 1.000 | -.0459 | .0535 |
| | | Personas con obesidad | .02721 | .02752 | 1.000 | -.0441 | .0985 |
| | Personas con sobrepeso | Personas con normopeso | -.00378 | .01917 | 1.000 | -.0535 | .0459 |
| | | Personas con obesidad | .02343 | .02929 | 1.000 | -.0525 | .0993 |
| | Personas con obesidad | Personas con normopeso | -.02721 | .02752 | 1.000 | -.0985 | .0441 |
| | | Personas con sobrepeso | -.02343 | .02929 | 1.000 | -.0993 | .0525 |

Tabla 28S. Expresión de SLC2A9 en pacientes y controles respecto a sus niveles de ácido úrico

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: EXPGLUT9AU

| | (I) CLASGLUTAU | (J) CLASGLUTAU | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Bonferroni | Controles <7.2 mg/dL AU | Pacientes <7.2 mg/dL AU | .05791 | .18709 | 1.000 | -.4222 | .5380 |
| | | Pacientes >7.2 mg/dL AU | .13367 | .15861 | 1.000 | -.2733 | .5407 |
| | Pacientes <7.2 mg/dL AU | Controles <7.2 mg/dL AU | -.05791 | .18709 | 1.000 | -.5380 | .4222 |
| | | Pacientes >7.2 mg/dL AU | .07577 | .20654 | 1.000 | -.4542 | .6057 |
| | Pacientes >7.2 mg/dL AU | Controles <7.2 mg/dL AU | -.13367 | .15861 | 1.000 | -.5407 | .2733 |
| | | Pacientes <7.2 mg/dL AU | -.07577 | .20654 | 1.000 | -.6057 | .4542 |

Tabla 29S. Expresión de SLC2A9 en pacientes y controles respecto a sus niveles de triglicéridos

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: EXPGLUT9TAG

| | (I) CGLUT9TAG | (J) CGLUT9TAG | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Bonferroni | Controles <150 mg/dL TAG | Controles > 150 mg/dL TAG | -.28750 | .19694 | .944 | -.8537 | .2787 |
| | | Pacientes < 150 mg/dL TAG | .11784 | .23539 | 1.000 | -.5589 | .7946 |
| | | Pacientes > 150 mg/dL TAG | -.00849 | .15870 | 1.000 | -.4648 | .4478 |
| | Controles > 150 mg/dL TAG | Controles <150 mg/dL TAG | .28750 | .19694 | .944 | -.2787 | .8537 |
| | | Pacientes < 150 mg/dL TAG | .40535 | .25786 | .774 | -.3360 | 1.1467 |
| | | Pacientes > 150 mg/dL TAG | .27902 | .19044 | .935 | -.2685 | .8266 |
| | Pacientes < 150 mg/dL TAG | Controles <150 mg/dL TAG | -.11784 | .23539 | 1.000 | -.7946 | .5589 |
| | | Controles > 150 mg/dL TAG | -.40535 | .25786 | .774 | -1.1467 | .3360 |
| | | Pacientes > 150 mg/dL TAG | -.12633 | .22998 | 1.000 | -.7875 | .5349 |
| | Pacientes > 150 mg/dL TAG | Controles <150 mg/dL TAG | .00849 | .15870 | 1.000 | -.4478 | .4648 |
| | | Controles > 150 mg/dL TAG | -.27902 | .19044 | .935 | -.8266 | .2685 |
| | | Pacientes < 150 mg/dL TAG | .12633 | .22998 | 1.000 | -.5349 | .7875 |

Tabla 30S. Expresión de SLC2A9 en pacientes y controles respecto a su peso

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: EGLUTPESO

| | (I) GLUT9PESO | (J) GLUT9PESO | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|------------|------------------------|------------------------|----------------------------|----------------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Bonferroni | Personas con normopeso | Personas con sobrepeso | -.02441 | .05854 | 1.000 | -.1751 | .1263 |
| | | Personas con obesidad | .03006 | .06800 | 1.000 | -.1449 | .2051 |
| | Personas con sobrepeso | Personas con normopeso | .02441 | .05854 | 1.000 | -.1263 | .1751 |
| | | Personas con obesidad | .05448 | .06919 | 1.000 | -.1236 | .2325 |
| | Personas con obesidad | Personas con normopeso | -.03006 | .06800 | 1.000 | -.2051 | .1449 |
| | | Personas con sobrepeso | -.05448 | .06919 | 1.000 | -.2325 | .1236 |

Tabla 31S. Expresión de SLC22A3 en pacientes y controles respecto a sus niveles de ácido úrico

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: EXPOCT3AU

| | (I) CLASOCT3AU | (J) CLASOCT3AU | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Bonferroni | Controles <7.2 mg/dL AU | Pacientes <7.2 mg/dL AU | .00355 | .12740 | 1.000 | -.3427 | .3498 |
| | | Pacientes >7.2 mg/dL AU | .04839 | .11450 | 1.000 | -.2628 | .3596 |
| | Pacientes <7.2 mg/dL AU | Controles <7.2 mg/dL AU | -.00355 | .12740 | 1.000 | -.3498 | .3427 |
| | | Pacientes >7.2 mg/dL AU | .04484 | .14782 | 1.000 | -.3569 | .4466 |
| | Pacientes >7.2 mg/dL AU | Controles <7.2 mg/dL AU | -.04839 | .11450 | 1.000 | -.3596 | .2628 |
| | | Pacientes <7.2 mg/dL AU | -.04484 | .14782 | 1.000 | -.4466 | .3569 |

Tabla 32S. Expresión de SLC22A3 en pacientes y controles respecto a sus niveles de triglicéridos

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: EXPOCT3TAG

| | (I) COCT3TAG | (J) COCT3TAG | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|--------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------|------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Games-Howell | Controles <150 mg/dL TAG | Controles > 150 mg/dL TAG | .04125 | .06723 | .924 | -.1835 | .2660 |
| | | Pacientes < 150 mg/dL TAG | -.09242 | .24874 | .976 | -4.4495 | 4.2647 |
| | | Pacientes > 150 mg/dL TAG | .02698 | .07804 | .985 | -.2118 | .2658 |
| | Controles > 150 mg/dL TAG | Controles <150 mg/dL TAG | -.04125 | .06723 | .924 | -.2660 | .1835 |
| | | Pacientes < 150 mg/dL TAG | -.13368 | .24344 | .936 | -5.3462 | 5.0788 |
| | | Pacientes > 150 mg/dL TAG | -.01427 | .05896 | .994 | -.2348 | .2062 |
| | Pacientes < 150 mg/dL TAG | Controles <150 mg/dL TAG | .09242 | .24874 | .976 | -4.2647 | 4.4495 |
| | | Controles > 150 mg/dL TAG | .13368 | .24344 | .936 | -5.0788 | 5.3462 |
| | | Pacientes > 150 mg/dL TAG | .11941 | .24664 | .953 | -4.5451 | 4.7839 |
| | Pacientes > 150 mg/dL TAG | Controles <150 mg/dL TAG | -.02698 | .07804 | .985 | -.2658 | .2118 |
| | | Controles > 150 mg/dL TAG | .01427 | .05896 | .994 | -.2062 | .2348 |
| | | Pacientes < 150 mg/dL TAG | -.11941 | .24664 | .953 | -4.7839 | 4.5451 |

Tabla 33S. Expresión de SLC22A3 en pacientes y controles respecto a su peso

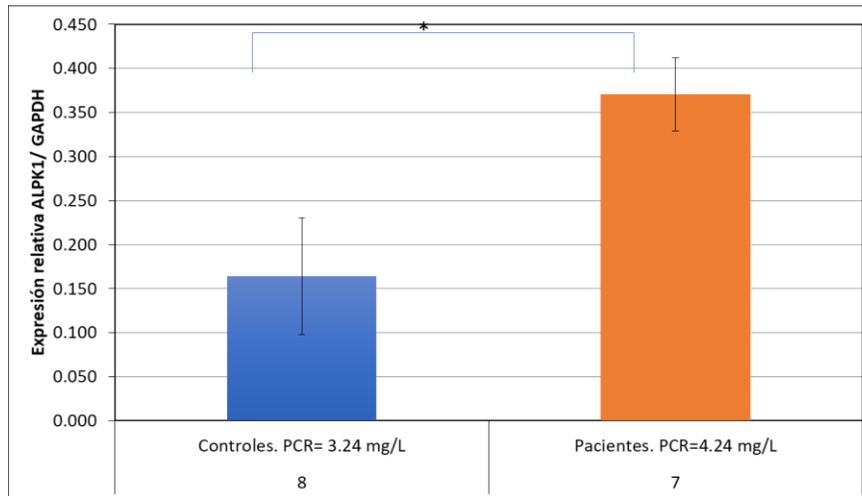
Comparaciones múltiples

Variable dependiente: EOCT3PESO

| | (I) OCT3PESO | (J) OCT3PESO | Diferencia de medias (I-J) | Error estándar | Sig. | 95% de intervalo de confianza | |
|------------|------------------------|------------------------|----------------------------|----------------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Bonferroni | Personas con normopeso | Personas con sobrepeso | -.26029* | .08262 | .023 | -.4872 | -.0334 |
| | | Personas con obesidad | -.15993 | .09812 | .381 | -4.4294 | .1095 |
| | Personas con sobrepeso | Personas con normopeso | .26029* | .08262 | .023 | .0334 | .4872 |
| | | Personas con obesidad | .10036 | .10584 | 1.000 | -.1903 | .3910 |
| | Personas con obesidad | Personas con normopeso | .15993 | .09812 | .381 | -.1095 | .4294 |
| | | Personas con sobrepeso | -.10036 | .10584 | 1.000 | -.3910 | .1903 |

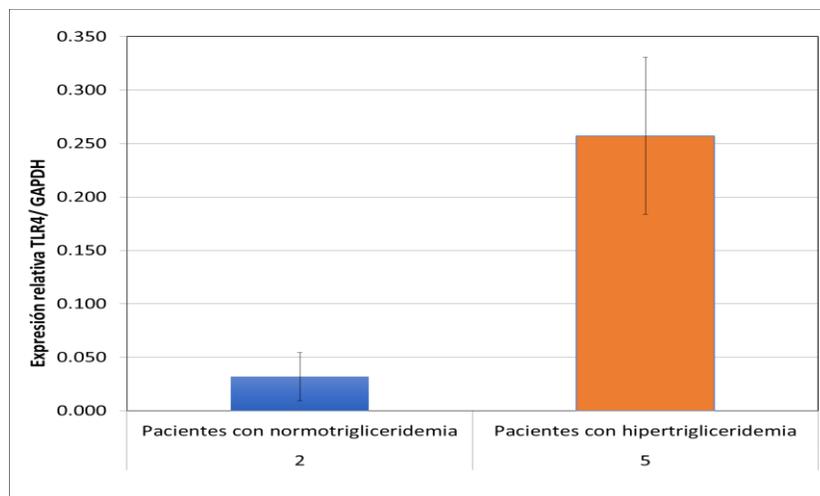
III. Gráficas de expresión de genes de inflamación respecto a diferentes parámetros bioquímicos

1S. Expresión ALPK1 respecto a los niveles de PCR



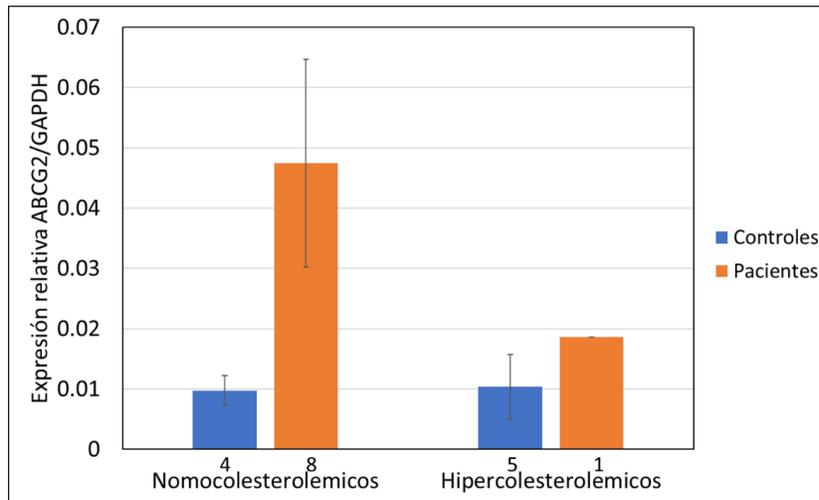
Análisis de expresión de ALPK1 comparado con los niveles de PCR de pacientes y controles. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba t de student con corrección de Bonferroni*. EEM, error estándar muestral; PCR, proteína C reactiva.

2S. Expresión TLR4 respecto a los niveles triglicéridos en pacientes



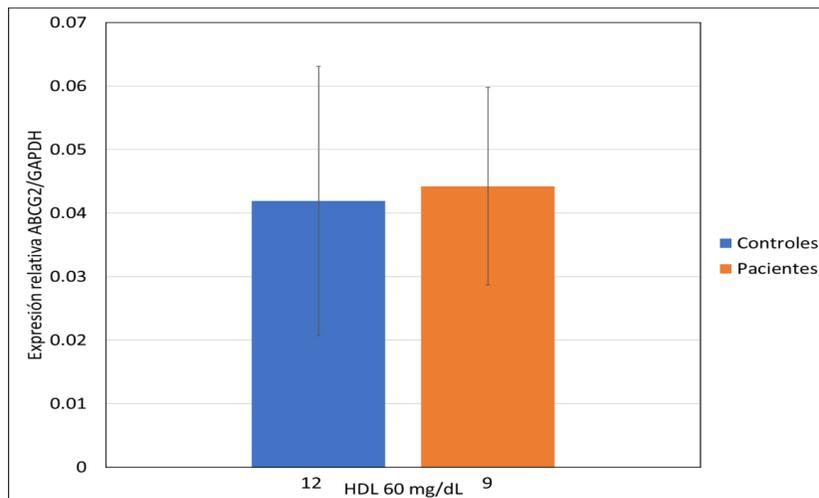
Análisis de expresión de TLR4 comparado con los niveles de triglicéridos de pacientes. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni. EEM, error estándar muestral.

3S. Expresión de ABCG2 respecto a los niveles de colesterol



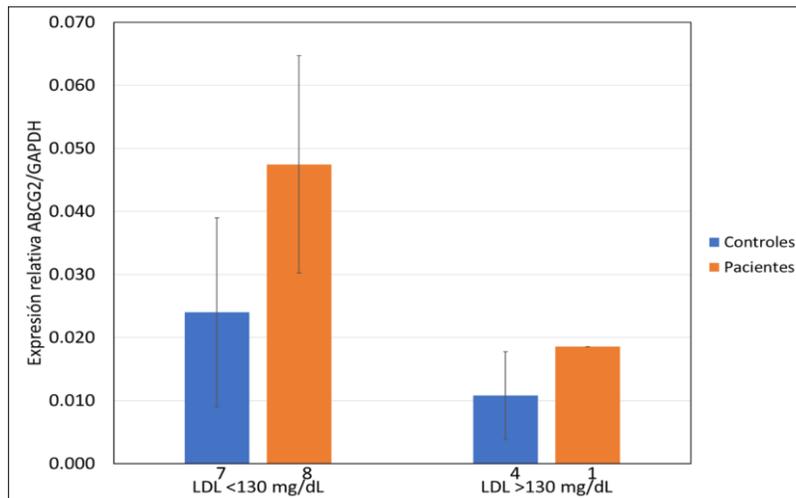
Análisis de expresión de ABCG2 comparado con los niveles de colesterol de pacientes y controles. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni. EEM, error estándar muestral.

4S. Expresión de ABCG2 respecto a los niveles de HDL



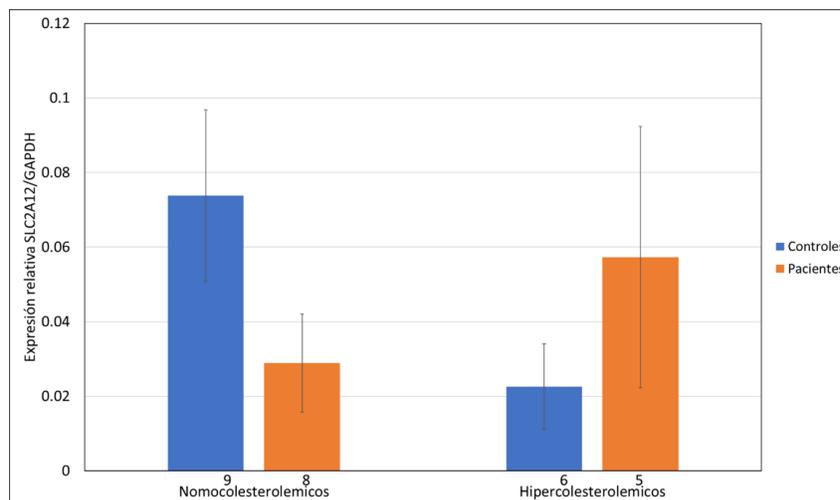
Análisis de expresión de ABCG2 comparado con los niveles de HDL de pacientes y controles. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni. EEM, error estándar muestral.

5S. Expresión de ABCG2 respecto a los niveles de LDL



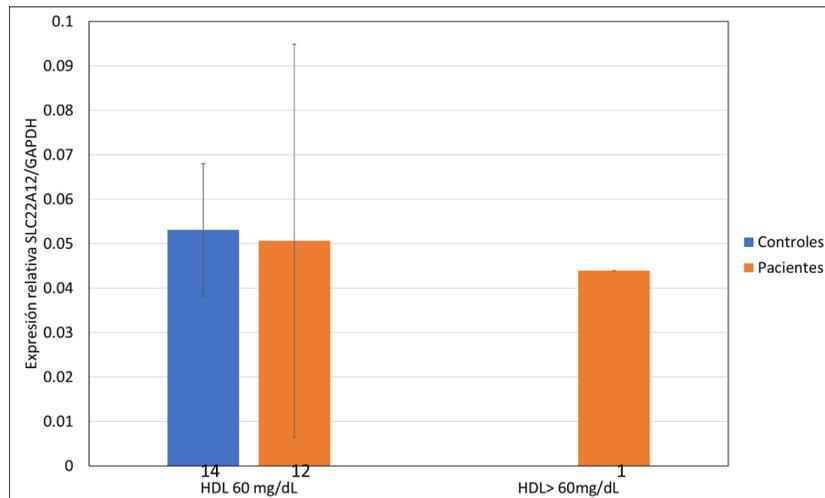
Análisis de expresión de ABCG2 comparado con los niveles de LDL de pacientes y controles. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni. EEM, error estándar muestral.

6S. Expresión de SLC22A12 respecto a los niveles de colesterol



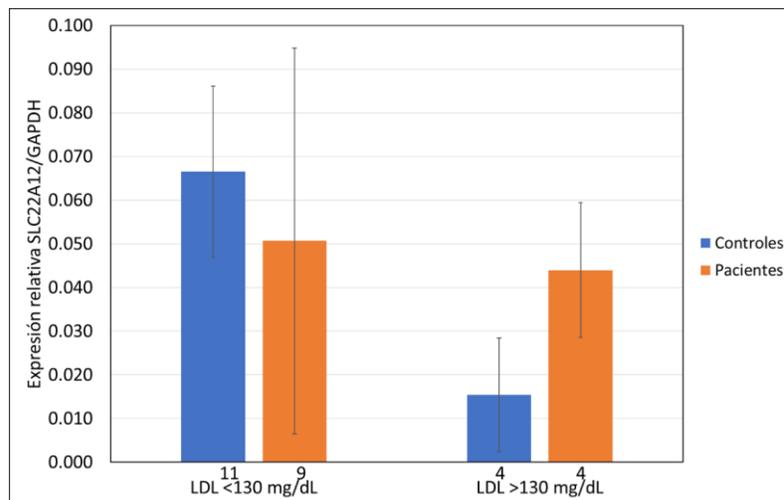
Análisis de expresión de SLC22A12 comparado con los niveles de colesterol de pacientes y controles. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni. EEM, error estándar muestral.

7S. Expresión de SLC22A12 respecto a los niveles de HDL



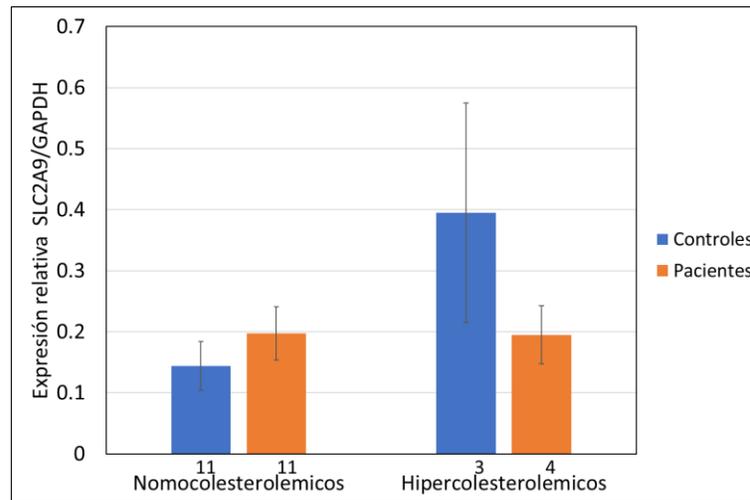
Análisis de expresión de SLC22A12 comparado con los niveles de HDL de pacientes y controles. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni. EEM, error estándar muestral.

8S. Expresión de SLC22A12 respecto a los niveles de LDL



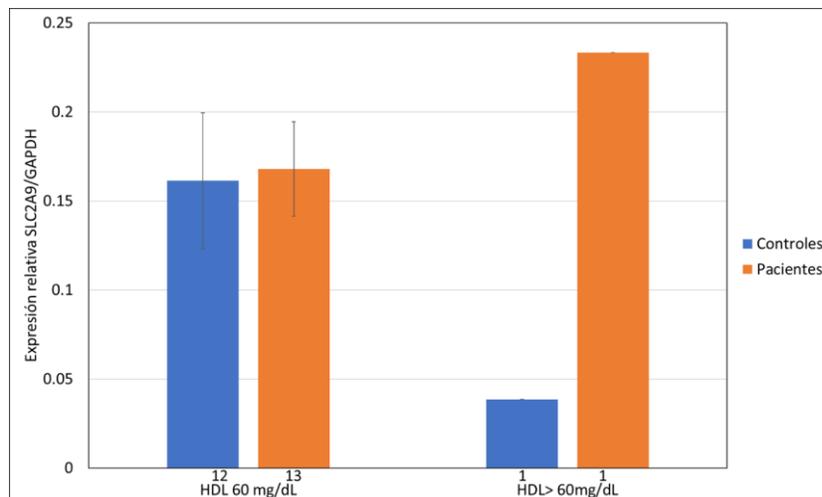
Análisis de expresión de SLC22A12 comparado con los niveles de LDL de pacientes y controles. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni. EEM, error estándar muestral.

9S. Expresión de SLC2A9 respecto a los niveles de colesterol



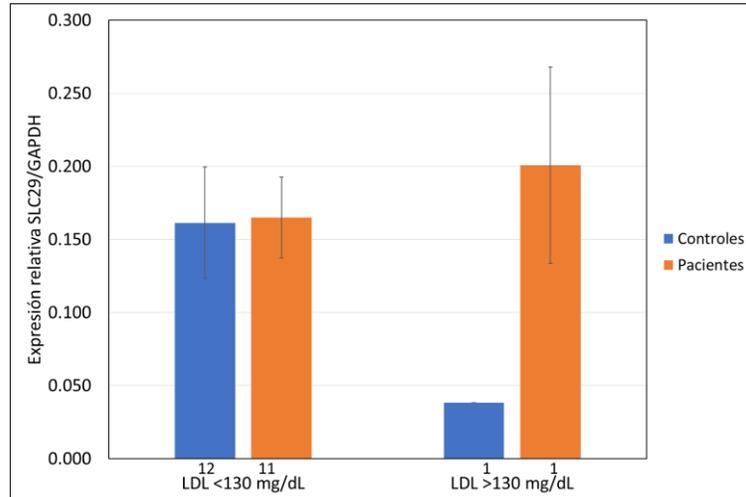
Análisis de expresión de SLC2A9 comparado con los niveles de colesterol de pacientes y controles. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni. EEM, error estándar muestral.

10S. Expresión de SLC2A9 respecto a los niveles de HDL



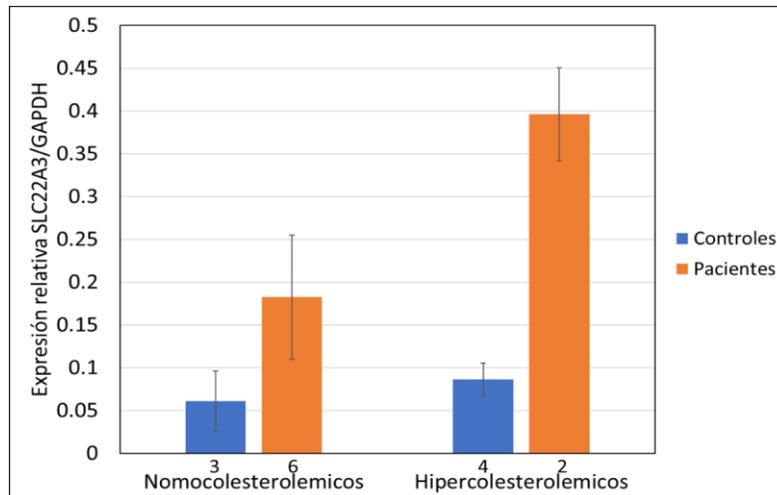
Análisis de expresión de SLC2A9 comparado con los niveles de HDL de pacientes y controles. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni. EEM, error estándar muestral.

11S. Expresión de SLC2A9 respecto a los niveles de LDL



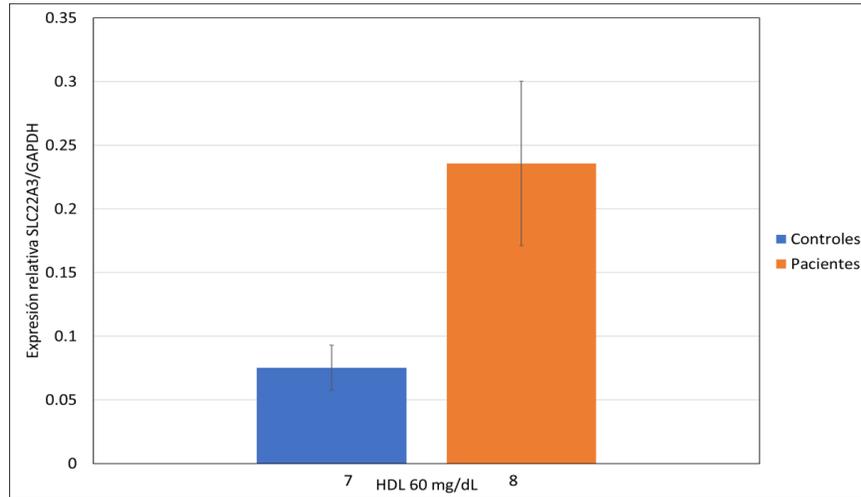
Análisis de expresión de SLC2A9 comparado con los niveles de LDL de pacientes y controles. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni. EEM, error estándar muestral

12S. Expresión de SLC22A3 respecto a los niveles de colesterol



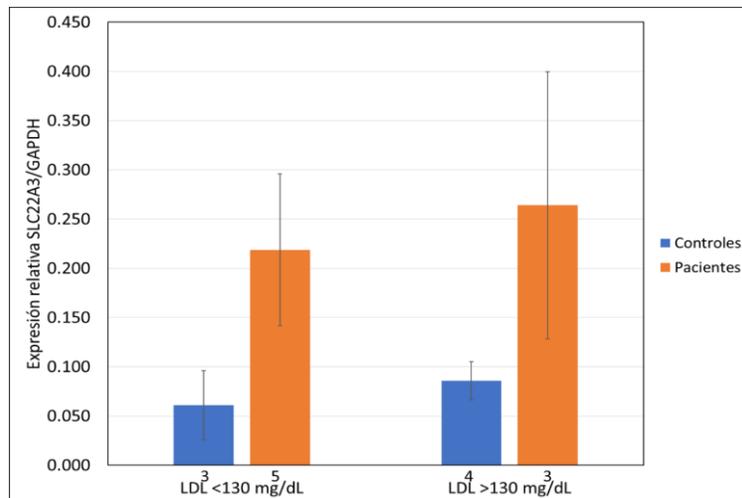
Análisis de expresión de SLC22A3 comparado con los niveles de colesterol de pacientes y controles. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni. EEM, error estándar muestral.

13S. Expresión de SLC22A3 respecto a los niveles de HDL



Análisis de expresión de SLC22A3 comparado con los niveles de HDL de pacientes y controles. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni. EEM, error estándar muestral.

14S. Expresión de SLC22A3 respecto a los niveles de LDL



Análisis de expresión de SLC22A3 comparado con los niveles de LDL de pacientes y controles. Los datos están expresados como media \pm EEM. Prueba ANOVA con corrección de Bonferroni. EEM, error estándar muestral.