



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**SECRETARÍA DE SALUD**  
**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**  
**“DR. EDUARDO LICEAGA”**  
**SERVICIO DE REUMATOLOGÍA**

**PREVALENCIA DE QRS FRAGMENTADO Y SU RELACIÓN CON FACTORES DE RIESGO  
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON GOTA**

**TESIS**  
**PARA OBTENER EL TÍTULO DE**  
**ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

**P R E S E N T A:**  
**DRA. MÓNICA ARENAS CEJA**

**ASESORES DE TESIS**  
**DRA. NORA JANITZIA VÁZQUEZ-MELLADO CERVANTES**  
INVESTIGADOR D INSHAE, SERVICIO DE REUMATOLOGÍA, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
**DRA CITLALLYC JOSEFINA GOMEZ RUIZ**  
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

**DR. CONRADO GARCÍA GARCÍA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA, UNAM



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 Dios, eterno compañero y maestro de vida.

A Gracia, por que sé me has cuidado y acompañado desde donde estas.

A mis padres, sin su amor y apoyo incondicional esto no pudo ser posible.

A la Dra. Janitzia por sus grandes enseñanzas y apoyo incondicional.

A la Dra. Citlalilyc mi gran maestra y amiga.

A todos los médicos y maestros de reumatología por conducirme en este viaje.

A Deyanira, Mariana, Alain y Patricia mejores cómplices no pudo haber.

## CONTENIDO

ABREVIATURAS.....	1
RESUMEN.....	2
<b>INTRODUCCIÓN</b>	
JUSTIFICACIÓN.....	4
OBJETIVOS.....	14
OBJETIVO GENERAL.....	14
<b>METODOLOGÍA</b>	
TIPO DE ESTUDIO.....	15
POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	15
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	16
RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS .....	16
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
<b>RESULTADOS</b> .....	19
<b>DISCUSIÓN</b> .....	25
<b>CONCLUSIONES</b> .....	28
<b>REFERENCIAS</b> .....	29

## LISTA DE TABLAS

TABLA 1 Datos demográficos principales características de los pacientes con gota.....	19
TABLA 2 Riesgo cardiovascular por Framingham y ACC/AHA 2013 en pacientes con gota..	20
TABLA 3 Hallazgos electrocardiográficos en este estudio comparado con estudios previos..	21
TABLA 4 Correlación de variables demográficas con presencia de qrs fragmentado.....	22

### LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 Representación de QRS fragmentado.....	9
FIGURA 2 Gráfica poligonal de correlación de puntajes de riesgo cardiovascular y QRS fragmentado .....	24

## **ABREVIATURAS**

**ACR:** American College of Rheumatology (Colegio Americano de Reumatología)

**ACC/AHA:** American College of Cardiology/American Heart Association

**CGD:** Clinical Gout Diagnosis

**DM2:** Diabetes mellitus

**EULAR:** European League Against Rheumatism (Liga Europea contra el Reumatismo)

**FRS-CHD:** Framingham Risk Score/ Coronary Heart Disease

**GRESGO:** Grupo de Estudio de Gota

**IMC:** Índice de Masa Corporal

**IQR:** Intervalo intercuartil

## PREVALENCIA DE QRS FRAGMENTADO Y SU RELACIÓN CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON GOTA

### RESÚMEN

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de QRS fragmentado por electrocardiograma en los pacientes pertenecientes de la clínica de gota del servicio de reumatología del Hospital General de México, además de determinar su posible correlación con los puntajes de riesgo cardiovascular ACC/AHA 2013.

**Métodos:** Pacientes de la clínica de gota de Noviembre de 2018 a Marzo 2019 a los que se les invitó a realizar un electrocardiograma, además se tomaron datos como tiempo de evolución de la enfermedad, datos demográficos, enfermedades relacionadas a síndrome metabólico, con estos datos se les calculó riesgo cardiovascular por puntajes Framingham y ACC/AHA 2013.

**Resultados:** La mayoría de los pacientes (98.46%) fueron del sexo masculino, con edad media de 52 años ( $\pm 11$  años); el promedio de índice de masa corporal fue de  $29.8 \text{ Kg/m}^2 \pm 5.7$  el tiempo de evolución de gota fue en promedio de 9 años (5-16 años) en los participantes del estudio, de estos el 46% padecían además hipertensión arterial sistémica y el 15.3% diabetes Mellitus tipo 2.

En cuanto al cálculo de riesgo cardiovascular por los puntajes Framingham y ACC/AHA 2013 se encontró que el puntaje fue de 10.9 y 7.6, respectivamente, lo que equivale a alto riesgo cardiovascular a 10 años.

En lo que respecta al hallazgo de QRS fragmentado la prevalencia encontrada fue de 53% con mayor afección en la cara inferior del corazón, sin embargo, no se encontró concordancia entre la presencia de QRS fragmentado y los puntajes de riesgo cardiovascular Framingham y ACC/AHA 2013.

Conclusiones: Los pacientes con gota tienen mayor riesgo cardiovascular a 10 años de acuerdo a las escalas Framingham y ACC/AHA 2013, existe una mayor prevalencia de QRS fragmentado en los pacientes con diagnóstico de gota frente a la reportada en población general.

Palabras clave: Gota, riesgo cardiovascular, Framingham, ACC/AHA 2013, QRS fragmentado



## PREVALENCIA DE QRS FRAGMENTADO Y SU RELACION CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON GOTA.

### ANTECEDENTES

El urato es un ácido diproteico que representa el producto final del catabolismo de las purinas, en condiciones normales sus niveles séricos deben ser menores de 7 mg/dl, Los niveles mayores se definen como hiperuricemia que puede ser el resultado de la sobreproducción y/o la baja excreción de ácido úrico. [1]

La gota es la artritis inflamatorias más comunes causada por un aumento de urato sérico de forma crónica que ocasiona la formación de cristales de urato monosódico con el posterior depósito de estos en articulaciones distales y tejidos blandos ocasionando lo que se define como gota, ocasionando la manifestación característica de monoartritis con dolor intenso y resolución en 1-2 semanas. [2]

Ha sido demostrado que el urato posee propiedades según su nivel en suero: antioxidante en concentraciones fisiológicas y pro-oxidantes en hiperurecemia, debido a esto, y enfocándose en las funciones pro-oxidantes se ha visto que además de la afección articular, la gota parece ser un factor de riesgo independiente que aumenta el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial, falla cardiaca crónica y enfermedad coronaria. [2,3]

La asociación entre hiperuricemia y enfermedad coronaria fue descubierta por primera vez en los cincuentas, desde entonces se han realizado múltiples investigaciones por ejemplo el estudio de De Vera en Canada reporta que el diagnóstico de gota es un factor de riesgo independiente

para enfermedades cardiovasculares; un reciente metaanálisis mostró que el padecer hiperuricemia en mujeres mayores de 60 años aumenta el riesgo de enfermedad coronaria (RR, 1.67; 95% CI, 1.45–1.93), aún ajustado a edad, comorbilidades y medicamentos con un riesgo relativo de 1.39 (IC95%, 1.20–1.61). [4,5]

El diagnóstico de gota se asocia a un mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares comparado contra pacientes sin gota, varios estudios han demostrado que los pacientes con este diagnóstico presentan mayor riesgo de Infarto agudo al miocardio; un estudio realizado en el 2006 se tomaron pacientes con diagnóstico de gota y se ajustaron las comorbilidades asociadas a gota, mostrando que el diagnóstico de gota confiere un mayor riesgo para eventos cardiovasculares con un hazard ratio de 1.26 para infarto agudo al miocardio. Un estudio subsecuente demostró que las mujeres con gota parecen tener un riesgo mayor de presentar infarto al miocardio comparado con los hombres (HR 1.39 vs 1.11); sin embargo en un estudio realizado en Taiwan mostró lo contrario con un HR de hombres de 1.333 y mujeres 1.21 comparado con un grupo control. [6]

En un estudio prospectivo realizado en Singapur mostró que el padecer gota aumenta la mortalidad por enfermedades cardiovasculares con un riesgo aumentado en el sexo femenino (HR 1.52 vs 1.23 en hombres) [7]. En un estudio reciente realizado en Reino Unido se tomaron 700 pacientes con diagnóstico de gota con demostración de cristales en líquido sinovial, se les dio un seguimiento de 3500 personas año donde se reportaron 66 muertes, 27 asociadas a enfermedades cardiovasculares, 15 relacionadas a cáncer, 8 eventos infecciosos, 16 otras causas, encontrando una importante relación entre niveles de urato mayores a 10 mg/dl, presencia de tofos y antecedente de enfermedad vascular periférica. [8]

En un estudio de cohorte observacional se reclutaron 237 pacientes divididos en población con diagnóstico de gota y pacientes control a los cuales se realizó un estudio para medir riesgo cardiovascular a base de SCORE (Systemic Coronary Evaluation) y Framingham, el riesgo cardiovascular fue estratificado acorde a las guías Europeas con lo que el 40% fue estratificado con riesgo muy alto; a la población clasificada con un riesgo alto y muy alto se les realizó un ultrasonido carotídeo, en total 142 pacientes fueron sometidos a este estudio encontrando placa de ateroma en 66 pacientes (46.5% 95% CI 37.8 a 54.2), con lo que se reclasificó a los pacientes con un muy alto riesgo cardiovascular en el 67.9% concluyendo que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de gota tienen un muy alto riesgo cardiovascular lo que sugiere implementar estrategias que mejoren el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes, ya que las herramientas para el cálculo de riesgo cardiovascular puede desestimar el riesgo de este grupo de pacientes. [9]

En el 2010 se reportó una relación positiva entre niveles altos de urato y manifestaciones electrocardiográficas; las afecciones electrocardiograficas fueron fibrilación auricular paroxística en 45 casos y fibrilación auricular permanente en 41 casos; estudios subsecuentes han demostrado relación entre la presencia de niveles altos de urato y fibrilación auricular.[10] En el 2015 se publicó un estudio en China donde se tomaron pacientes con diagnóstico de gota, pareados con sanos, encontrando presentaron una mayor incidencia acumulada de fibrilación auricular comparado con la población sana, siendo de 4.61% y 3.04% respectivamente, los pacientes con gota presentaron mayor incidencia de comorbilidades como hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, hiperlipidemia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. [11]

En un estudio realizado en Italia por Cicero et al, se tomaron pacientes con hiperuricemia, sin antecedente de artritis o uso de antihiperuricemiantes, así como aquellos con antecedente de

uso de fármacos que puedan manifestar alteraciones en el electrocardiograma como lo son los betabloqueadores, o los bloqueadores de calcio, a estos pacientes se les realizó un electrocardiograma en donde las principales alteraciones electrocardiográficas asociadas a hiperuricemia fueron alteraciones isquémicas, hipertrofia del ventrículo izquierdo, taquicardia y taquiarritmias, concluyendo que aquellos con antecedente de hiperuricemia, presentan un mayor riesgo de presentar este tipo de alteraciones electrocardiográficas. [12,13]

En un estudio realizado en China, se comparó la relación entre gota y alteraciones del electrocardiograma con infarto con presencia de ondas Q, los resultados fueron una importante asociación entre la presencia de urato sérico elevado con la presencia de ondas Q en el electrocardiograma (OR 1.120 95% IC 1.020-1.229) aumentado en relación con el grupo de hombres ( 1.106; 95% IC 1.001-1.223), la presencia de tofos fue una variable independiente con fuerte asociación a la presencia de ondas Q asociada a infarto con una OR 2.4 (95% IC1.15-5.36) Ninguna de estas variables de gota incluyendo hiperuricemia tuvieron una asociación significativa con la presencia de ondas Q en el subgrupo de mujeres.[13]

Iris J.M. Disveld et al reveló mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares en los pacientes con diagnóstico de gota comparado con un grupo control encontrando mayor prevalencia de angina, infarto al miocardio, falla cardíaca, accidente cerebrovascular y evento isquémico transitorio, enfermedad vascular periférica, anomalías valvulares y alteraciones en la conducción con un OR de 3.39 (95% IC2.3-4.8); los pacientes con gota de más de 2 años de evolución, con presencia de oligo o poliartritis y urato mayor a 9 fueron variables independientes, asociadas a la presencia de enfermedades cardiovasculares. [14]

## QRS Fragmentado

El electrocardiograma de 12 derivaciones sigue siendo una herramienta invaluable para el estudio de enfermedades cardiovasculares; recientemente el complejo de QRS fragmentado que se presenta en el electrocardiograma tiene cada vez mayor uso entre los cardiólogos como un importante valor pronóstico para eventos cardiovasculares.

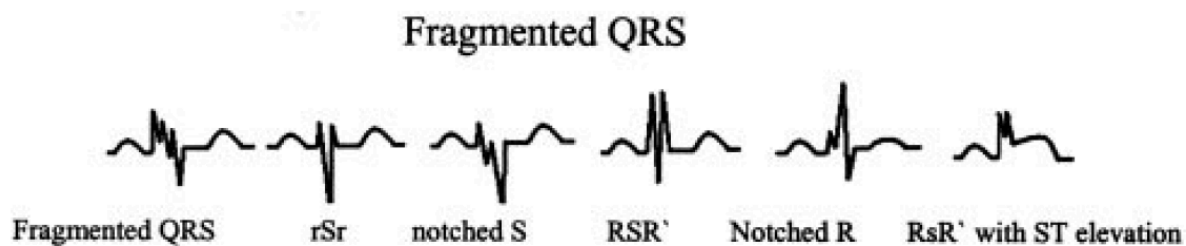
El QRS fragmentado fue descrito por primera vez en 1973 en un estudio de infarto agudo al miocardio en caninos; el mecanismo de formación puede ser explicado por la presencia de cicatrices y necrosis en el miocardio; esta alteración electrocardiográfica ha sido observada en pacientes con cardiomiopatía, siendo la cara inferior la más afectada [15]

El QRS fragmentado se define como la presencia de varias morfologías en la onda QRS sin presencia de onda Q y con la presencia de ondas R adicionales o ondas de onda R mellada en dos derivaciones continuas que correspondan al territorio de una arteria coronaria. En presencia de complejos QRS anchos como en bloqueos de rama y complejos ventriculares prematuros, la presencia de QRS fragmentado se define con la presencia de más de dos muescas en la onda r o S en más de dos contiguas derivaciones anteriores (V1 a V5) o en  $\geq 2$  laterales ( I, aVL y V6) o en  $\geq$  derivaciones inferiores (II, III y aVF). En un complejo ventricular prematuro el QRS fragmentado esta presente cuando hay presencia de 2 muescas en las ondas R,  $>40$  ms de separación y presente en dos derivaciones contiguas; en un bloqueo de rama derecho la presencia de QRS fragmentado se define con la presencia de  $\geq 4$  picos en las derivaciones V1, V2 y V3. [19]

Existen varios estudios que sugieren que las regiones donde existen cicatrices miocárdicas se asocia a alteraciones en la morfología de QRS en el electrocardiograma, dado por una

conducción retardada generando la fragmentación del QRS, a su vez se ha demostrado que la presencia de RsR sin la evidencia de bloqueo de rama se asocia con la presencia de aneurismas del ventrículo izquierdo, si la presencia de esta alteración se encuentra en la cara inferior habla de alteraciones en la motilidad de esta cara. (Figura 1) [16,19]

**FIGURA 1 Representación de QRS fragmentado**



Take Y, et al 2012;12:213-25.

Das et al realizaron un estudio donde se tomaron 479 pacientes que fueron referidos a medicina nuclear para ser una prueba bajo stress por sospecha de enfermedad coronaria, a los cuales se les realizó un electrocardiograma de 12 derivaciones en búsqueda intencionada de ondas Q y QRS fragmentado como hallazgos electrocardiográficos de infarto agudo al miocardio, en los resultados se encontró presencia de onda Q en el 14.8% y QRS fragmentado en un 34.9%, lo que comparado con el estudio SPECT las ondas Q tuvieron una sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo de 85.6%, 89%, y 92.7% respectivamente, estos mismos datos para QRS fragmentado fueron de 91.4%, 89% y 94.2%, respectivamente; concluyendo que la presencia de QRS fragmentado es un mejor marcador para infarto al miocardio, con mayor sensibilidad y especificidad comparado con la presencia de ondas Q. [18,19]

Se estudió una serie de Electrocardiogramas en 896 pacientes que presentaron síndrome coronario agudo a los que se les realizó cateterismo, los electrocardiogramas se obtuvieron de forma seriada cada 6-8 hrs durante las primeras 24 horas del diagnóstico de infarto agudo al miocardio y a las 48 hrs, el QRS fragmentado se desarrolló en las primeras 48 hrs en el 51% que tuvieron infarto al miocardio, comparado con solo el 3.7% de los pacientes con angina inestable. La sensibilidad del QRS fragmentado para el infarto agudo al miocardio con elevación de ST y sin elevación del ST fue del 55 y 50% respectivamente, la especificidad del QRS fragmentado para el diagnóstico de infarto al Miocardio con síndrome coronario agudo es del 96% [18,19].

El QRS fragmentado puede ser usado como un herramienta que predice arritmias; acorde a estudios previos, el QRS fragmentado predice la aparición de arritmias ventriculares en pacientes con antecedente de enfermedad coronaria aguda; en la cardiomiopatía el QRS fragmentado ha demostrado ser un predictor de taquicardia ventricular y predictor de mortalidad [16].

En un estudio en Turquía se tomaron 164 paciente con diagnóstico de síndrome metabólico, de los cuales se separaron dos grupos, 33 con QRS fragmentado y 131 sin QRS fragmentado; a todos los pacientes se les realizó un ecocardiografía con Speckle Tracky, para valorar la función del ventrículo izquierdo, en búsqueda de disfunción de este mismo, encontrando que aquellos pacientes con síndrome metabólico y presencia de QRS fragmentado presentaron una mayor incidencia de disfunción del ventrículo derecho que aquellos que no tenían esta alteración electrocardiográfica, concluyendo que estos pacientes deben de tener una mayor vigilancia de la función ventricular en búsqueda de disfunción sistólica o diastólica. [20]

En un meta-análisis que incluye a 5009 pacientes con enfermedad coronaria o cardiopatía no isquémica demostró que el QRS fragmentado está asociado con un aumento en la mortalidad con un RR de 1.71(1.02-2.85) con riesgo relativo para muerte súbita de 2.2(CI 1.05-4.62), y se propone a la presencia de QRS fragmentado como una herramienta para identificar a los pacientes que expresan riesgo cardiovascular fatal, y dentro de ese marco se propone a la presencia de QRS fragmentado como un importante marcador de muerte súbita.[21]

En otro meta-análisis realizado en el 2014 se valoró la relación entre la presencia de QRS fragmentado con eventos cardiovasculares adversos definido como muerte por evento cardiaco, infarto agudo al miocardio, requerimiento de revascularización, falla cardiaca, eventos cerebrovasculares, taquicardia ventricular o fibrilación; encontrando que la presencia de QRS fragmentado aumenta el riesgo para estos eventos, con un OR de 3.19 IC (2.3-4.42); esto mismo se encontró cuando se estudió la relación de QRS fragmentado con mortalidad, donde la mortalidad fue significativamente más alta en el grupo de pacientes con QRS fragmentado que aquellos sin esta alteración dando un OR de 2.24 95% IC (1.71-2.94). [22]

El QRS fragmentado ha sido estudiado en distintos grupos de pacientes con enfermedades reumatológicas; en un estudio de casos y controles se les realizó un electrocardiograma a 56 pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico y 51 pacientes sanos a los cuales se les realizó un electrocardiograma en búsqueda de QRS fragmentado además les realizaron ecocardiograma transtorácico, determinación de proteína C reactiva y VSG la prevalencia de QRS fragmentado fue mayor en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico comparado con los pacientes control 41% vs 21%  $p=0.03$  asociado con mayor grosor de la pared posterior del



ventrículo izquierdo; los niveles de PCR y el tiempo de evolución de la enfermedad fueron mayores en el grupo con QRS fragmentado positivo [27]

Este mismo dato se buscó en pacientes con diagnóstico de espondilitis anquilosante, donde se tomaron 71 pacientes con este diagnóstico y se compararon con 42 pacientes pareados por edad y género sin enfermedades reumáticas asociadas, los pacientes con espondilitis anquilosante fueron divididos en dos grupos, aquellos con presencia de QRS fragmentado y aquellos sin QRS fragmentado; a todos los pacientes se les realizaron pruebas de laboratorio, prueba de esfuerzo y ecocardiografía EL QRS fue detectado en 23 pacientes (32.4%) de los pacientes con diagnóstico de espondilitis, comparado con el grupo control donde solo se encontró en 3 pacientes (7.14%) del grupo control; los pacientes con presencia de QRS fragmentado tenían mayor tiempo de evolución de la enfermedad  $101.37 \pm 59.9$  meses ( $p=0.046$ ), la valoración clínica incluyó prueba de Schober, mostrando que aquellos con mayor afección de la enfermedad de base representado por una prueba de Schober con un promedio de  $2.9 \pm 1.52$  presentaron mayor prevalencia de QRS fragmentado, comparado con el grupo sin QRS fragmentado quienes presentaron una prueba de Schober con un promedio de  $4.1 \pm 1.4$  concluyendo que los pacientes con espondilitis anquilosante y mayor tiempo de evolución y/o afección por la enfermedad presentan mayor prevalencia de QRS fragmentado lo que les confiere mayor riesgo para afección cardíaca, relacionado con el tiempo de evolución y la afección articular. [30]

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La gota es una enfermedad con alta morbi-mortalidad cardiovascular, con un RR de 1.2, los hombres tienen mayor riesgo de presentar infarto agudo al miocardio no fatal con RR 1.59. [34] El QRS fragmentado es una alteración que se encuentra asociada a mayor morbilidad cardiovascular, específicamente infarto agudo al miocardio y muerte súbita, (independientemente del riesgo cardiovascular (Framingham, ASCVD)). La presencia de QRS fragmentado se ha asociado a morbimortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedades reumatológicas como Lupus Eritematoso Sistémico, Espondiloartritis, y Artritis Reumatoide.

## JUSTIFICACIÓN

Los factores de riesgo cardiovascular convencionales no explican por completo el aumento del riesgo CV en los pacientes con gota, otros factores como la inflamación persistente, el inicio a edad temprana, el depósito importante de CUMS (gota grave) pudieran influir en este desenlace, por lo que es importante su prevención y detección temprana.

La presencia de QRS fragmentado pudiese ser un apoyo de bajo costo, en la adecuada clasificación de riesgo cardiovascular y prevención de morbimortalidad por estas causas en los pacientes con gota.

## OBJETIVOS

### **Objetivo general**

Determinar la frecuencia QRS fragmentado en pacientes con diagnóstico de gota

### **Objetivos específicos**

Determinar la relación entre QRS fragmentado y las variables clínicas de gota y síndrome metabólico.

Determinar la frecuencia de QRS fragmentado y su relación con riesgo cardiovascular por Framingham y ACC/AHA 2010.

## **METODOLOGÍA**

El presente estudio es parte de los proyectos de la cohorte GRESGO (dic/10/404DD4D033) que se realiza en el servicio de reumatología desde 2010, GRESGO es una cohorte dinámica desde 2010, todos los pacientes que asistieron por primera vez a la clínica de gota (2010-2019) fueron invitados a participar y los que aceptaron, firmaron un consentimiento informado. Se incluyeron pacientes con gota de acuerdo a los criterios CGD REF y respectivamente ACR/EULAR 2015 2015

En cada evaluación se registraron: datos demográficos, clínicos y bioquímicos relacionados con la gota y las enfermedades asociadas; el tratamiento previo y el actual. Se invitó a participar a los pacientes de la clínica de gota, en caso de aceptar se les realizó electrocardiograma de 12 derivaciones y se tomaron datos del expediente clínico.

Con los valores de la visita basal calculamos el índice de riesgo cardiovasculares tanto por Framingham como por ASCVD a todos los pacientes de los tres grupos, a su vez en su visita de seguimiento en la clínica de gota en la visita de seguimiento se les tomó un Electrocardiograma en reposos de 12 derivaciones, con previo consentimiento informado firmado.

### **Tipo y diseño de estudio**

Descriptivo, observacional, transversal, prospectivo, anidado en una cohorte dinámica.

### **Población**

Pacientes con gota que cumplen criterios diagnósticos de ACR/EULAR de la clínica de Gota del Hospital General de México.

Se incluyeron a 64 pacientes subsecuentes con diagnóstico de gota acorde a criterios ACR/EULAR que acuden a la clínica de gota del Hospital General de México y que aceptaron participar en el estudio

### **Criterios de inclusión, exclusión y eliminación**

#### **Criterios de inclusión**

- \*Pacientes que acuden a la consulta externa de la clínica de gota del servicio de reumatología
- \*Hospital General de México “Eduardo Liceaga”
- \*Mayores de 18 años
- \*Con diagnóstico de Gota acorde a criterios CGD y ACR/EULAR
- \*Que acepten participar en el estudio
- \*Que tengan valoración clínica y por laboratorio el día de la toma del EKG

#### **Criterios de exclusión:**

- \*Aquellos pacientes que no acepten entrar al protocolo, o la realización de electrocardiograma

### **ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

No se expone a ningún riesgo al paciente. La participación de los pacientes involucra responder cuestionarios, someterse a la evaluación normal de la consulta (exploración física y revisión de estudios) y realizarse electrocardiograma de 12 derivaciones con única toma posterior a la consulta de su cita programada; todo esto con previa autorización y firmando consentimiento informado aceptando su participación en el estudio.

El estudio fue aprobado por el comité de investigación y de ética del Hospital General de México Dr Eduardo Liceaga.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El Grupo de Estudio de Gota (GRESGO) es una cohorte dinámica que comenzó en 2010 en el servicio de Reumatología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Todos los pacientes que asisten a nuestra clínica de gota desde 2010, fueron invitados a participar.

En la evaluación se tomaron los datos demográficos, clínicos y bioquímicos relacionados con la gota y las enfermedades asociadas, así como el tratamiento actual, durante esta valoración se realizó la toma de electrocardiograma de 12 derivaciones.

Se incluyeron las variables bioquímicas: glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol total y sus fracciones, triglicéridos. Se consideró dislipidemia cuando el paciente tenía hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y/o HDL-C bajo según las definiciones anteriores.

La puntuación de riesgo cardiovascular de Framingham incluye: edad, valores de colesterol total y de alta densidad, presión arterial sistólica, tratamiento de la hipertensión arterial, tabaquismo activo y el diagnóstico de diabetes mellitus. Se ha establecido para grupos de 20 a 79 años y evalúa el riesgo cardiovascular a través de algoritmos que predicen eventos cardiovasculares individuales (enfermedad coronaria, infarto, enfermedad arterial periférica e insuficiencia cardíaca) [35]. De acuerdo con estos algoritmos, los pacientes se clasifican como pacientes de bajo riesgo (<10%) con un factor de riesgo cardiovascular, sin diabetes ni eventos previos; moderado: 10-19% pacientes con 2 factores de riesgo cardiovascular, sin diabetes o eventos previos; y alto riesgo >20% pacientes con eventos cardiovasculares previos/diabetes y riesgo muy alto, >30%, pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular manifiesta. [35]

La escala ACC/AHA 2013 estima el riesgo cardiovascular a 10 años en poblaciones afroamericanas y caucásicas de entre 40 y 79 años de edad. Utiliza los siguientes parámetros:

sexo, raza, colesterol total y HDL, cifras de presión arterial sistólica y diastólica, tratamiento de la hipertensión, diabetes mellitus o si son fumadores actuales. El riesgo cardiovascular a 10 años es una probabilidad compuesta de eventos definidos como el riesgo de desarrollar un evento de aterosclerosis definido como infarto de miocardio no mortal, muerte por enfermedad coronaria, evento vascular cerebral fatal o no fatal durante un período de 10 años; el riesgo estimado se expresa como probabilidad e intervalos de confianza del 95%. Calculamos el logaritmo natural de edad, colesterol total y HDL, presión arterial sistólica; estos valores se multiplican por el coeficiente de la ecuación para el grupo de raza / género específico del individuo obtenido de la siguiente página web (<http://www.cvriskcalculator.com/>) [36]

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables continuas se expresan como la media y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartil (IQR) según la distribución normal o no normal, respectivamente. Las variables categóricas establecidas como números y porcentajes. La comparación de variables numéricas se realizó con la prueba t de Student, adicionalmente se compararon variables categóricas con el uso de la prueba de chi cuadrada.

Además, el riesgo estimado a 10 años con algoritmos validados actuales, el puntaje obtenido es una variable probabilística expresada como la proporción de sujetos en categorías de riesgo específicas. Un valor de p de dos colas  $<0.05$  se consideró estadísticamente significativo en todos los análisis. El análisis estadístico se realizó con el software STATA SE 11.1

## RESULTADOS

Desde Julio del 2018 a Marzo 2019 se analizaron los datos de 64 pacientes pertenecientes a la clínica de gota del Hospital General de México “Eduardo Liceaga”, de estos el 98.46 % fueron de sexo masculino con edad media de 52 años  $\pm$  11 años, en cuanto al índice de masa corporal los pacientes predominaron en sobrepeso con un valor de índice de masa corporal de 29.8 Kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  5.7 en promedio, la media del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 9 años, (5-16) de estos el 46% de los pacientes eran hipertensos y el 15.3 % padecían Diabetes mellitus 2; las características basales y los factores de riesgo cardiovascular de la población se describen en la tabla 1.

**TABLA 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON GOTA**

Parámetros demográficos	Valores
Edad años*	52 $\pm$ 11
IMC kg/m <sup>2</sup> *	29.87 $\pm$ 5.7
Duración de la enfermedad, mediana (IQR)	9 (5-16)
Hipertensión n(%)	30 (46.15%)
Diabetes n(%)	10 (15.3%)
Colesterol mg/dl(media $\pm$ DE)	180 $\pm$ 36
Triglicéridos mg/dl (media $\pm$ DE)	232 $\pm$ 122
HDL mg/dl mediana (IQR)	39 (34-43)
Urato mg/dl (media $\pm$ DE)	6.4 $\pm$ 2.1
Tabaquismo %	18.46%

\*Los valores representan media  $\pm$  DE a menos que se especifique



Cuando se realizó el estudio de riesgo cardiovascular por medio de los puntajes de Framingham y ACC/AHA2013 se encontró que el riesgo estimado a 10 años fue de 10.9 y 7.6 respectivamente, el 10.52% de la población en estudio se clasificó como pacientes de alto riesgo para eventos cardiovasculares acorde al puntaje Framingham y acorde puntaje ACC/AHA 2013 siendo el 36% de la población estudiada tuvo riesgo alto estos datos se representan tabla 2.

**TABLA 2 RIESGO CARDIOVASCULAR POR FRAMINGHAM RISK Y ACC/AHA 2013 EN PACIENTES CON GOTA**

	<b>Framingham</b>	<b>ACC/AHA 2013</b>
Puntaje, (IC 95%)	10.9(9.11-12.8)	7.6 (4.9-10.2)
Pacientes en alto riesgo, n(%)	6 (10.52)	21 (36.8)

## **HALLAZGOS DE ELECTROCARDIOGRAMA**

El 100% de los pacientes se encontraron en ritmo sinusal en el momento de la toma de electrocardiograma, el 65.5% tuvieron eje cardíaco normal, en el 25% encontramos desviación de eje a la izquierda en el 19 % se reportaron ondas Q; el bloqueo fascicular anterior fue de las alteraciones más encontradas en un 17.2%

En la tabla 3 se muestran los hallazgos electrocardiográficos encontrados en nuestro estudio comparado con otros dos estudios de pacientes con gota y la búsqueda de alteraciones electrocardiográficas notando que la presencia de ondas Q es parecido en ambos reportes, sin embargo, en cuanto la presencia de fibrilación auricular en el estudio realizado por Yu-Jui Kuo, se encontró una prevalencia de 4.1% mientras que en el presente estudio no se reportó el

hallazgo de esta arritmia, en ninguno de ambos reportes previos se realizó la búsqueda intencionada de QRS fragmentado.

**Tabla 3 Hallazgos electrocardiográficos en este estudio comparado con estudios previos**

Hallazgo electrocardiográfico	Estudio realizado por Shih-Yang Chen	Estudio realizado por Arrigo F. G. Cicero	Estudio actual
Total de pacientes (N)	63,264	22, 572	64
Edad años *	51.29 ± 16.25	54.5 ± 13.75	52 ± 11
Ondas Q	2.3%	17.4%	18.5%
Fibrilación auricular	4.61%	--	0%
Bloqueo Fascicular anterior	---	---	17.2%
QRS fragmentado	--	----	56%

\* Los valores representan media ± DE a menos que se especifique

En cuanto el hallazgo de QRS fragmentado se encontró en un 53% de los pacientes (IC 95% 40-65) encontrando una mayor afección en las derivaciones de AVF 44% y DIII 41.3% lo que indica que la cara inferior es la más afectada, sugerente de daño en la arteria coronaria derecha.

**TABLA 4 CORRELACIÓN DE VARIABLES DEMOGRÁFICAS CON PRESENCIA DE QRS FRAGMENTADO**

	QRS fragmentado negativo	QRS fragmentado positivo	p
Edad años *	52.1± 11.3	53.0±12.6	.523
IMC Kg/m2	30.79± 5.54	29.20± 5.99	.102
Duración de la enfermedad (IQR)	9.4±9.6	12.3± 8.5	.437
TA sistólica mmHg	133.400± 13.34	124.971±10.88	.007
Número tofos	4.8±6.4	2.9±5.1	.401
Número de articulaciones dolorosas	.9±3.8	.1±.4	.466
Número de articulaciones Inflamadas	.9±3.8	.1±.4	.384
Número de articulaciones limitadas	1.5±4	.3±1.1	.479
Glucosa mg/dl	102.3±14.7	100.8±9.2	.909
Colesterol mg/dl	181.2±35.5	179.3±38.2	.205
Triglicéridos mg/dl	249.4±120.8	219.0±125.4	.901
Creatinina mg/dl	1.17±.58	1.04±.28	.210
HDL mg/dl	55.5± 76.9	38.7± 6.2	.313
Urato mg/dl	6.3± 2	6.4± 2.2	.291

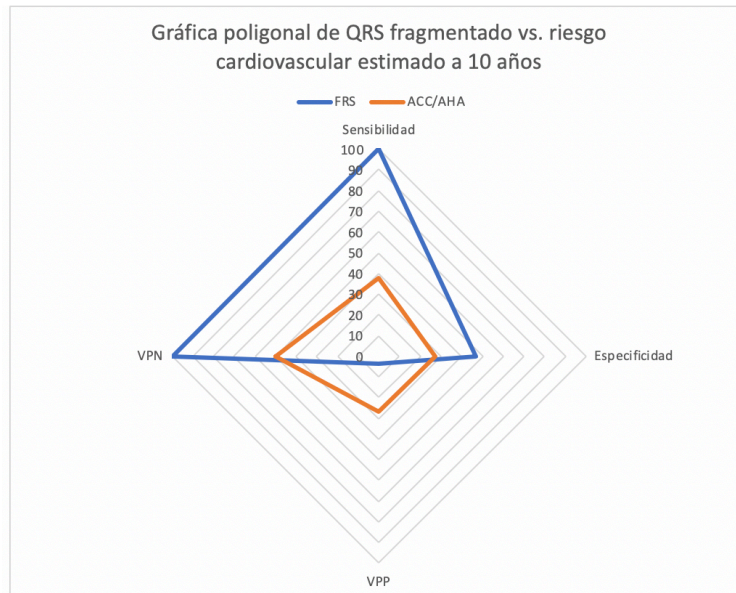
\*Los valores representan media ± DE a menos que se especifique

## CONCORDANCIA DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y PRESENCIA DE QRS FRAGMENTADO

Se buscó de forma intencionada la concordancia entre la presencia de QRS fragmentado y el riesgo cardiovascular por Framingham con una kappa de 0.05 ( $p=0.24$ ); con lo que respecta a la concordancia entre el índice de riesgo cardiovascular por ACC/AHA 2013 y QRS fragmentado se encontró poca relación con una kappa de 0.22 ( $p=0.96$ ). Por lo que no se encontró que existiera concordancia entre la presencia de un riesgo cardiovascular por los puntajes mencionados con el hallazgo de QRS fragmentado.

Al buscar correlación con el resto de las variables y la presencia de QRS fragmentado como la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad, o la presencia de tofos, no se encontró correlación entre ellos siendo poca significativa su relación; al realizar un polígono (Figura 2) en cuanto la sensibilidad y especificidad de la relación de los puntajes de riesgos cardiovasculares con la presencia de QRS fragmentado, se encontró que la asociación de riesgo cardiovascular con Framingham presenta una alta sensibilidad con muy baja especificidad, por el contrario cuando se busca la asociación del riesgo cardiovascular calculado por el puntaje ACC/AHA 2013 con presencia de QRS fragmentado tanto la sensibilidad como la especificidad se redujeron considerablemente, por lo que no se encontró un adecuado uso de estas dos herramientas para valorar el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares en los pacientes con diagnóstico de gota.

**FIGURA 2 GRÁFICA POLIGONAL DE CORRELACIÓN DE PUNTAJES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y QRS FRAGMENTADO**



## DISCUSIÓN

En este estudio se demuestra que los pacientes con diagnóstico de gota presentan un riesgo cardiovascular alto, siendo que del 6 al 22 % de la población en estudio se categorizó en un riesgo alto cardiovascular, esto al igual que en otros estudios como el realizado en el 2015 por el doctor Abeles et al [6], conota que los pacientes con diagnóstico de gota presentan mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, siendo el más común el infarto agudo al miocardio.

Ante este dato decidimos realizarle electrocardiograma a los pacientes con diagnóstico de gota en búsqueda específica de la presencia de QRS fragmentado, el cual como se comentó anteriormente se ha relacionado con la presencia de enfermedad cardiaca de tipo isquemia o infarto, relacionandolo con la presencia de fibrosis o cicatrices en miocardio que se manifiesta como alteraciones en la conducción [16], por tanto se le realizó electrocardiograma a los 64 pacientes del grupo GRESGO incluidos en el estudio, en estos la presencia de QRS fragmentado prevaleció en el 53% (IC 95% 40-65); lo que, pese a que se desconoce de forma específica la prevalencia de QRS fragmentado en la población general, se comparó con la prevalencia en otras poblaciones control la cual fue reportado de 7.14% [30], dichos resultados nos orientan a sospechar de un riesgo alto de presentar de alteraciones al miocardio en los pacientes con diagnóstico de gota, siendo que esto a su vez aumenta el riesgo a presentar eventos cardiacos con infarto agudo al miocardio o incluso muerte súbita.

Cuando se buscó una correlación entre la presencia de QRS fragmentado y el riesgo cardiovascular en base a los puntajes de Framingham y ACC/AHA 2013 no se encontró una adecuada correlación; sin embargo, existen otros estudios donde se encontró una importante correlación entre este hallazgo electrocardiográfico y la presencia de daño estructural a miocardio como es la presencia de necrosis, fibrosis, cicatrices e isquemia; incluso se ha documentado una importante correlación entre la presencia de isquemia diagnosticada por SPECT y el hallazgo de QRS fragmentado, presentado un mayor sensibilidad y especificidad comparado con la presencia de ondas Q; por tanto ante la presencia de estos datos es conveniente de primera instancia mejorar este estudio con la búsqueda de controles para comparar de forma significativa la alta prevalencia del hallazgo de QRS fragmentado en la población de los pacientes con diagnóstico de gota, además, a pesar de no haber encontrado una adecuada correlación con la presencia de riesgo cardiovascular alto a muy alto, será importante buscar la presencia de correlación de QRS fragmentado con un hallazgo de daño estructural a nivel de miocardio por estudios de imagen, como lo es el ecocardiograma, o aún mejor estudios por medicina nuclear como SPECT o incluso más actuales como resonancia magnética, en el que se podrá buscar datos infarto o isquemia o incluso de daño estructural como la presencia de cúmulos de urato (tofós) a nivel de miocardio, los cuales son hallazgos reportados en en reportes de caso de pacientes antes diagnósitcados con gota. [37]

Llama la atención que al momento de comparar nuestros resultado con los reportados en estudios previos, la prevalencia de ondas Q es similar en ambos grupos de estudio, sin embargo, en cuanto a la presencia de fibrilación auricular existe una gran diferencia, debido a que en nuestra población no se encontró la presencia de esta alteración del ritmo, comparado

a la población china en la que en los pacientes con diagnóstico de gota prevaleció en el 4.6% de la población, ante este hallazgo es importante realizar un estudio que abarque mayor población de pacientes con gota, sin embargo es un dato importante y también se podría relacionar con la población en estudio, proponiendo que en la población mexicana, existe una menor correlación de fibrilación auricular y el diagnóstico de gota.

Por lo tanto este estudio reporta una alta prevalencia de QRS fragmentado en pacientes con el diagnóstico de gota con un promedio de evolución de 9 años, lo que habla de un riesgo alto de presentar a corto o mediano plazo enfermedades cardiovasculares, como lo es infarto agudo al miocardio o incluso muerte súbita, por lo que será necesario realizar más estudios en los que se logre determinar lesión al miocardio por estudios de imagen.



## CONCLUSIONES

Los pacientes con gota tienen mayor riesgo cardiovascular a 10 años de acuerdo a las escalas Framingham y ACC/AHA 2013, existe una mayor prevalencia de QRS fragmentado en los pacientes con diagnóstico de gota contra la población general.

No se encontró correlación entre el riesgo estimado por ecuaciones predictivas y hallazgos electrocardiográficos, por lo que se requieren más datos para encontrar una correlación entre los datos electrocardiográficos y los puntajes de riesgo cardiovascular

## REFERENCIAS

1. Abeles AM. Hyperuricemia, gout, and cardiovascular disease: an update. *Curr Rheumatol Rep.* 2015 ;17:13
2. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:649-62
3. Disveld IJM, Fransen J, Rongen GA, Kienhorst LBE, Zoakman S, Janssens HJEM, Janssen M. Crystal-proven Gout and Characteristic Gout Severity Factors Are Associated with Cardiovascular Disease. *J Rheumatol.* 2018;45:858-863.
4. Chen SY, Chen CL, Shen ML. Severity of gouty arthritis is associated with Q-wave myocardial infarction: a large-scale, cross-sectional study. *Clin Rheumatol.* 2007;26:308-13
5. De Vera MA, Rahman MM, Bhole V, Kopec JA, Choi HK. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1162-4.
6. Abeles AM. Hyperuricemia, gout, and cardiovascular disease: an update. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17:13.
7. Teng GG, Ang LW, Saag KG, Yu MC, Yuan JM, Koh WP. Mortality due to coronary heart disease and kidney disease among middle-aged and elderly men and women with gout in the Singapore Chinese Health Study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:924–8.
8. Disveld IJM, Zoakman S, Jansen TLTA, Rongen GA, Kienhorst LBE, Janssens HJEM, Fransen J, Janssen M. Crystal-proven gout patients have an increased mortality due to cardiovascular diseases, cancer, and infectious diseases especially when having tophi

- and/or high serum uric acid levels: a prospective cohort study. *ClinRheumatol.* 2019 ;38:1385-1391
9. Andrés M, Bernal JA, Sivera F, Quilis N, Carmona L, Vela P, Pascual E. Cardiovascular risk of patients with gout seen at rheumatology clinics following a structured assessment. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1263-1268
  10. Kuo YJ, Tsai TH, Chang HP, Chua S, Chung SY, Yang CH, Lin CJ, Wu CJ, Hang CL. The risk of atrial fibrillation in patients with gout: a nation population-based study. *Sci Rep.* 2016 7;6
  11. Cicero AF, Rosticci M, Reggi A, Derosa G, Parini A, Grandi E, D'Addato S, Borghi C. Relationship between serum uric acid and electrocardiographic alterations in a large sample of general population: data from the Brisighella Heart Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2015;22:129-34.
  12. Cicero AF, Rosticci M, Tocci G, Bacchelli S, Urso R, D'Addato S, Borghi C. Serum uric acid and other short-term predictors of electrocardiographic alterations in the Brisighella Heart Study cohort. *Eur J Intern Med.* 2015 ;26:255-8
  13. Chen SY, Chen CL, Shen ML. Severity of gouty arthritis is associated with Q-wave myocardial infarction: a large-scale, cross-sectional study. *Clin Rheumatol.* 2007;26:308-13
  14. Disveld IJM, Fransen J, Rongen GA, Kienhorst LBE, Zoakman S, Janssens HJEM, Janssen M. Crystal-proven Gout and Characteristic Gout Severity Factors Are Associated with Cardiovascular Disease. *J Rheumatol.* 2018;45:858-863.

15. Haukilahti MA, Eranti A, Kenttä T, Huikuri HV. QRS Fragmentation Patterns Representing Myocardial Scar Need to Be Separated from Benign Normal Variants: Hypotheses and Proposal for Morphology based Classification. *Front Physiol.* 2016 26;7:653.
16. Take Y, Morita H. Fragmented QRS: What Is The Meaning? *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2012 Sep;12(5):213-25.
17. Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthiran J. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2006, 30;113:2495-501
18. Das MK, Michael MA, Suradi H, Peng J, Sinha A, Shen C, Mahenthiran J, Kovacs RJ. Usefulness of fragmented QRS on a 12-lead electrocardiogram in acute coronary syndrome for predicting mortality. *Am J Cardiol.* 2009 Dec 15;104(12):1631-7
19. Bayramoğlu A, Taşolar H, Bektaş O, Yaman M, Kaya Y, Özbilen M, Kaya A. Association between metabolic syndrome and fragmented QRS complexes: Speckle tracking echocardiography study. *J Electrocardiol.* 2017;50:889-893.
20. Rosengarten JA, Scott PA, Morgan JM. Fragmented QRS for the prediction of sudden cardiac death: a meta-analysis. *Europace.* 2015;17:969-77.
21. Xu Y, Qiu Z, Xu Y, Bao H, Gao S, Cheng X. The role of fQRS in coronary artery disease. A meta-analysis of observational studies. *Herz.* 2015;40 Suppl 1:8-15.
22. Jain R, Singh R, Yamini S, Das MK. Fragmented ECG as a risk marker in cardiovascular diseases. *Curr Cardiol Rev.* 2014;10:277-86.
23. Toukola T, Juntila MJ, Holmström LTA, Haukilahti MA, Tikkanen JT, Terho H, Kenttä TV, Aro AL, Anttonen O, Kerola T, Pakanen L, Kortelainen ML, Kiviniemi A, Huikuri HV.

- Fragmented QRS complex as a predictor of exercise-related sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29:55-60.
24. Chatterjee S, Changawala N. Fragmented QRS complex: a novel marker of cardiovascular disease. *Clin Cardiol.* 2010;33:68-71
25. Bayramoğlu A, Taşolar H, Kaya Y, Bektaş O, Kaya A, Yaman M, Günaydın ZY. Fragmented QRS complexes are associated with left ventricular dysfunction in patients with type-2 diabetes mellitus: a two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Acta Cardiol.* 2017 7:1-8.
26. Demir K, Avcı A, Yılmaz S, Demir T, Ersecgin A, Altunkeser BB. Fragmented QRS in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand Cardiovasc J.* 2014 Aug;48(4):197-201.
27. Mani A. Fragmented QRS: A marker of hypertensive heart disease? *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19:866-867.
28. Vandenberg B, Robyns T, Goovaerts G, Claeys M, Helsen F, Van Soest S, Garweg C, Ector J, Van Huffel S, Willems R. Inter- and intra-observer variability of visual fragmented QRS scoring in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *J. Electrocardiol.* 2018;51:549-554
29. Inanir A, Ceyhan K, Okan S, Kadi H. Frequency of fragmented QRS in ankylosing spondylitis : a prospective controlled study. *Z Rheumatol.* 2013;72:468-73
30. Kadi H, Inanir A, Habiboglu A, Ceyhan K, Koc F, Çelik A, Onalan O, Arslan S. Frequency of fragmented QRS on ECG is increased in patients with rheumatoid arthritis without cardiovascular disease: a pilot study. *Mod Rheumatol.* 2012;22:238-42.

31. Sadeghi R, Dabbagh VR, Tayyebi M, Zakavi SR, Ayati N. Diagnostic value of fragmented QRS complex in myocardial scar detection: systematic review and meta-analysis of the literature. *Kardiol Pol.* 2016;74:331-7
32. Bayar N, Çay HF, Erkal Z, Sezer İ, Arslan Ş, Çağırıcı G, Çay S, Yüksel İÖ, Köklü E. The importance of fragmented QRS in the early detection of cardiac involvement in patients with systemic sclerosis. *Anatol J Cardiol.* 2015;15:209-12.
33. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation.* 2007 21;116:894-900.
34. D'Agostino RB Sr, Vasan Rs, Pencina MJ, et al. General Cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117: 743-53
35. Andrus B, Lacaille D. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk. *J Am CollCardiol* 2014;63:2886
36. Chaoui A, Garcia J, Kurt AM. Gouty tophus simulating soft tissue tumor in a heart transplant recipient. *Skeletal Radiol.* 1997;26:626-8

