



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA
SALUD

SENSIBILIDAD AL CAMBIO DE LOS SIGNOS ECOGRÁFICOS DE GOTA EN PACIENTES CON
HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
DIANA LAURA FERRUSQUÍA TORIZ

TUTORES PRINCIPALES
DR. LUIS HUMBERTO SILVEIRA TORRE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

DRA. CRISTINA HERNÁNDEZ DÍAZ
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN LUIS GUILLERMO IBARRA IBARRA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX

SEPTIEMBRE 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.

RESUMEN

Es posible encontrar cambios morfológicos y estructurales por ecografía ocasionados por el depósito de cristales de urato monosódico (CUMS) en hasta el 25% de los pacientes con hiperuricemia crónica. Sin embargo, se desconoce si la ecografía tiene adecuada sensibilidad al cambio en los pacientes con hiperuricemia asintomática. El objetivo de este estudio fue determinar la incidencia de nuevas lesiones ecográficas de gota en los pacientes con hiperuricemia asintomática y compararla con los hallazgos de valoraciones previas. Se incluyeron pacientes con ácido úrico (AU) > 6.8 mg/dL, corroborado en dos determinaciones, con una valoración ecográfica previa realizada en 2009 o 2013. Se registraron los niveles de ácido úrico y creatinina séricos, comorbilidades y fármacos de uso habitual. Se realizó una nueva valoración clínica y por laboratorio, así como ecográfica, de los pies y las rodillas, en 2017, para demostrar la presencia de lesiones elementales de gota. Se comparó la presencia de las lesiones en los estudios previos y los estudios realizados en 2017. Se encontró mayor prevalencia de agregados microcristalinos y erosiones en los pacientes explorados en 2017. No se encontraron diferencias en la prevalencia de nuevas lesiones en los pacientes en tratamiento habitual con alopurinol o con niveles séricos normales de AU respecto a aquellos sin tratamiento o con niveles de AU sérico elevados, lo que sugiere que el factor de riesgo más importante para la aparición de nuevas lesiones es la mayor duración de la hiperuricemia. Tampoco se encontraron diferencias en la incidencia de lesiones en pacientes con diferentes comorbilidades o uso habitual de medicamentos. Se observó un episodio nuevo de gota aguda y un episodio de nefrolitiasis en 96 años/persona de seguimiento. El presente trabajo sienta el precedente para realizar ensayos clínicos controlados que exploren una relación de causalidad entre la hiperuricemia, su tratamiento y la aparición de datos de daño estructural en pacientes con hiperuricemia crónica.

Palabras clave: hiperuricemia, ecografía, gota.

ABSTRACT

Ultrasound (US) elementary lesions in gout can be seen in up to 25% of chronic hyperuricemia patients. To date, sensitivity to change in chronic hyperuricemia patients has not been evaluated. The objective of this study was to determine the incidence of new US gout lesions in patients with asymptomatic hyperuricemia and to compare it with findings in previous evaluations. Patients with uric acid levels > 6.8 mg/dL, in at least 2 measurements, with a previous US evaluation performed in 2009 or 2013, were included. Uric acid and creatinine serum levels, comorbidities and usual drugs were registered. New clinical and laboratory evaluations, as well as knee and feet US, were performed in 2017, in order to demonstrate the presence of elementary gout lesions. . US elementary lesions presence was compared between previous studies and the studies performed in 2017. A greater prevalence of microcrystalline aggregates and erosions was found in patients evaluated in 2017. We did not find differences in the prevalence of new lesions in patients with allopurinol treatment or with normal serum uric acid levels in regard to those without treatment or with increased serum uric acid levels, which suggests that the most important risk factor for the appearance of new lesions is a greater duration of hyperuricemia. No differences were found either in the incidence of US elementary lesions in patients with comorbid diseases, persistent hyperuricemia or usual medication. Clinical trials are needed to establish hyperuricemia and its treatment as the cause for new US elementary lesions in chronic hyperuricemia.

Keywords: hyperuricemia, ultrasound, gout.

ÍNDICE	
RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1.- INTRODUCCIÓN	7
2.- MARCO TEÓRICO	8
3.- JUSTIFICACIÓN	14
4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
5.- HIPÓTESIS	14
6.- OBJETIVOS	15
6.1. Objetivo general	15
6.2. Objetivos específicos	15
7.- METODOLOGIA	15
7.1.- Diseño del estudio	15
7.2.- Descripción del universo de trabajo	15
7.3.- Criterios de inclusión	15
7.4.- Criterios de eliminación	16
7.5.-Criterios de exclusión	16
7.6.- Tamaño de muestra	16
7.7.- Análisis estadístico	16
7.8. Consideraciones éticas	17
8.- TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	17
8.1.- Fase de reclutamiento	17
8.2.- Métodos clínicos	17
8.3.- Métodos ecográficos	17
9.- RESULTADOS	18
10.- DISCUSIÓN	22
11.- CONCLUSIONES	24
12.- ANEXOS	25
FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS	25
FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS ECOGRÁFICOS	26
FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	27
13.- BIBLIOGRAFÍA	28

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con hiperuricemia crónica	19
Tabla 2. Hallazgos ecográficos en las rodillas y los pies de pacientes con hiperuricemia crónica	20
Tabla 3. Comparación de lesiones ecográficas de gota en valoraciones sucesivas en pacientes en meta y fuera de meta de AU	21

1.- INTRODUCCIÓN

La hiperuricemia y la gota son parte del mismo espectro de enfermedad. Mientras la gota es un factor de riesgo conocido para eventos cardiovasculares graves, discapacidad e insuficiencia renal, que justifican su tratamiento¹, la hiperuricemia asintomática carece de evidencia consistente en dicha asociación, que justifique su tratamiento en todos los casos². La hiperuricemia crónica es una condición de alta prevalencia en nuestro medio y afecta hasta al 15% de los adultos³. De aquellos portadores de hiperuricemia, hasta en el 25% es posible demostrar la presencia de cristales de urato monosódico (CUMS) mediante ultrasonido (US)⁴.

En gota se ha demostrado que el tratamiento con medicamentos hipouricemiantes tiene la posibilidad de reducir la prevalencia de lesiones por US⁵. Sin embargo, se desconoce si los pacientes con hiperuricemia crónica muestran diferencias en la prevalencia de lesiones en valoraciones ecográficas repetidas. Hasta la fecha, no se ha confirmado que la presencia de CUMS por US en pacientes con hiperuricemia crónica se asocie a un peor pronóstico, en comparación con los pacientes que no demuestran dicho depósito. Se desconoce si la mayor duración, los niveles mayores, la presencia de enfermedades asociadas a la hiperuricemia o el uso habitual de diferentes medicamentos son determinantes en el desarrollo de nuevas lesiones por US. Los hechos mencionados permiten plantear la necesidad de realizar un estudio en el que se valore a un grupo de pacientes en forma repetitiva, en la búsqueda de diferencias en la incidencia de lesiones y posiblemente también observar si hay variables clínicas (incluyendo antecedentes) y de laboratorio, que sean observadas con mayor frecuencia en los pacientes con mayor número de lesiones.

2.- MARCO TEÓRICO

El ácido úrico (AU) es el producto final del metabolismo de las purinas. De forma fisiológica, parece tener funciones antioxidantes para depurar algunas especies reactivas de oxígeno, además de mantener la tensión arterial en épocas con baja ingesta de sal y posiblemente funcionar como estimulante de la capacidad intelectual de los primates superiores⁶. En comparación con otros mamíferos, los humanos muestran niveles séricos hasta 10 veces superiores de AU⁷. La hiperuricemia es resultado de diferentes componentes, que incluyen la pérdida de actividad génica de la enzima uricasa mediante mutaciones y la pérdida del balance renal en el que la mayor parte del AU que se filtra es reabsorbido; esto aunado a la ingesta de alimentos ricos en proteínas animales, así como a la presencia de enfermedades acompañantes y al uso de medicamentos para su tratamiento que tienen la posibilidad de aumentar dichos niveles⁸.

La hiperuricemia asintomática es una condición frecuente en la población global, y en México se ha observado hasta en 15% de los adultos de las áreas urbanas³. A pesar de que la hiperuricemia es el principal factor de riesgo para el desarrollo de gota, solo una parte de los pacientes con hiperuricemia la desarrollará. En un estudio con 7.5 años promedio de seguimiento, el 3% de los pacientes con hiperuricemia desarrolló gota en comparación con el 0.1% de los pacientes normouricémicos estudiados⁹. Los pacientes que con mayor frecuencia desarrollaron gota fueron aquellos que tuvieron los niveles mayores de hiperuricemia, independientemente de otros factores como el uso de diuréticos, el consumo étílico o la tasa de filtrado glomerular baja⁹.

El desarrollo de los cristales de urato monosódico (CUMS) inicia con la nucleación a partir de una solución super saturada de moléculas para formar una estructura que reduce al mínimo la interacción de las moléculas con el ambiente. En condiciones fisiológicas, este proceso puede ocurrir en una superficie proteica que determina las características del cristal. Las moléculas de urato se alinean en láminas y son hidrofílicas en sus extremos e hidrofóbicas en sus caras laterales, confiriéndole la forma característica de aguja. Los CUMS se depositan sobre la superficie del cartílago en áreas de fricción, así como en los tendones¹⁰ en forma de estructuras paralelas a las fibras de colágeno o agregados amorfos que alteran la arquitectura del mismo o infiltran tejidos adyacentes. En presencia de la superficie proteica que le sirve de molde, el crecimiento del cristal continuará ya que la presencia de un cristal favorece la nucleación secundaria sobre su superficie mientras

persista la supersaturación de CUMS¹¹. Se conocen diferentes mecanismos que funcionan *in vitro* como promotores de la cristalización, entre ellos inmunoglobulinas séricas que parecen influir en la formación de cristales más pequeños que con mayor facilidad son presentados a los componentes de la respuesta inmune y de esa forma tienen mayor potencial para desencadenar inflamación¹². Los tendones además, están sujetos a reparación defectuosa mediada por apoptosis, cambios en la expresión de componentes de la matriz extracelular, transformación a fibroblastos y adaptaciones bioquímicas fallidas,¹³ que ocasionan la disminución en la expresión de fibras de colágeno y proteínas de la matriz, reduciendo así la supervivencia de los tenocitos¹⁴ y dando paso a la entesitis y a la tendinopatía observadas en la hiperuricemia y la gota.

En la gota, la inflamación desencadenada por los CUMS ocurre mediante la inmunidad innata, con la activación de fagocitos mononucleares y la secreción de interleucina (IL)-1 β , factor de necrosis tumoral (TNF), IL-6 e IL-8, que reclutan neutrófilos y monocitos al tejido sinovial¹⁵. La actividad inflamatoria mediada por neutrófilos es directamente atribuible a la presencia de cristales y ocurre incluso en los pacientes con hiperuricemia asintomática¹⁶. Al interior de la articulación, los neutrófilos fagocitan CUMS, lo que puede activar cinasas y polimerizar microtúbulos que movilizan lisosomas. En el citoplasma de los neutrófilos también reside el complejo del inflamosoma, que es una estructura proteica compleja activada mediante IL-1 β e IL-18, con la finalidad de reclutar y activar a la enzima caspasa-1. Los CUMS tienen el potencial para activar al inflamosoma NALP3, con la generación de especies reactivas de oxígeno¹⁷ y la activación de IL-1, que contribuyen al daño articular¹⁸. La resolución espontánea de un ataque de gota incluye factores como la disolución de cristales a cargo de los fagocitos, la unión de cristales a proteínas con actividad antiinflamatoria, la apoptosis de neutrófilos y NETosis y la secreción de factor de crecimiento de transformación beta (TGF β)^{19,20}. Aunque los mecanismos promotores y antagonistas de la inflamación se han caracterizado en gota, hay interrogantes que por el momento no permiten explicar porque algunos portadores de hiperuricemia desarrollarán gota y otros no.

Cada vez hay más información sobre la relación de la hiperuricemia con diferentes trastornos del metabolismo, en los cuales el AU es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertensión, obesidad, diabetes, hígado graso y enfermedad renal crónica¹. A partir de modelos animales se sabe que el incremento en el AU tiene como consecuencia el incremento renal de renina con disminución del óxido nítrico, lo cual ocasiona

vasoconstricción, y si persiste el estímulo, el AU ingresa al músculo liso vascular mediante el transportador URAT-1 para incrementar la expresión de factores de crecimiento, como el derivado de plaquetas, causando hipertrofia del músculo liso vascular, incremento en la natriuresis e hipertensión sensible a sodio²¹. Además, en pacientes con gota y niveles persistentemente elevados de proteína C reactiva se ha podido demostrar que presentan mayor incidencia de infarto agudo al miocardio, riesgo cardiovascular en menores de 50 años y mortalidad de causa cardiovascular respecto a aquellos sin niveles elevados de proteína C reactiva²². La evidencia del AU como contribuyente a los diferentes componentes del síndrome metabólico también ha motivado a tratar la hiperuricemia para reducir las complicaciones asociadas. En la enfermedad renal crónica, el tratamiento con alopurinol parece evitar la progresión de la falla renal²³ y la incidencia de nefrolitiasis²⁴. Asimismo, los niveles de proteína C reactiva, tensión arterial, IL-6 y TNF disminuyen al tratar a los pacientes con gota con alopurinol, lo que sugiere mejoría en la inflamación sistémica²⁵. Ya que se considera a la hiperuricemia como un factor de riesgo cardiovascular independiente, se han desarrollado en los últimos años numerosos trabajos que parecen dar fundamento para tratar con hipouricemiantes a los pacientes con cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca, con resultados variables²⁶.

Las guías de tratamiento vigentes en reumatología están dirigidas a pacientes con gota que han tenido múltiples episodios de inflamación atribuibles a hiperuricemia^{27, 28, 29}. La importancia de mantener niveles de AU por debajo del 6.8 mg/dL surge de la observación de una mayor incidencia de gota en aquellos individuos con niveles mayores³⁰. Anualmente, 4.9% de los individuos con niveles mayores a 9 mg/dL desarrolla gota en comparación con 0.1% de los que se mantienen por debajo de 7 mg/dL³¹. Estudios más recientes reportan cifras coherentes, en las que la recurrencia de gota se incrementa a mayores niveles de AU, con 0.8 y 70.2 casos por 1000 personas-año en los que muestran niveles menores a 6mg/dL y los que muestran niveles superiores a 10mg/dL, respectivamente³⁰. Asimismo, mantener niveles de AU menores a 6 mg/dL durante periodos prolongados permite prácticamente eliminar la aparición de ataques de inflamación por gota y disolver tofos en la mayor parte de los pacientes tratados con febuxostat. El uso de pegloticasa también ha demostrado lograr niveles menores a 6 mg/dL de AU con reducción en el tamaño de los tofos³². En otro estudio, se observó que mantener el AU por debajo de 5 mg/dL permitió la desaparición de los cristales en los tejidos blandos. Los beneficios del tratamiento hipouricemiante se extienden a la disminución del daño radiológico, ya que

por diversos métodos de imagen se aprecia reducción de los depósitos de cristales y menor incidencia de erosiones y sinovitis³³.

El tratamiento es controvertido en aquellos pacientes con hiperuricemia crónica en ausencia de manifestaciones clínicas, y no se indica de forma sistemática en todos los portadores. La guía japonesa para el tratamiento de la hiperuricemia y la gota es la única que recomienda el tratamiento con hipouricemiantes en los pacientes con ácido úrico sérico mayor a 8 mg/dL, sin embargo, recomienda que se trate con precaución a aquellos pacientes con comorbilidades asociadas al síndrome metabólico, además de que está sustentada en la recomendación de los expertos²⁹. A pesar de su baja incidencia, el síndrome de hipersensibilidad al alopurinol se considera un efecto adverso grave que tiene mayor incidencia en algunos grupos étnicos y en los pacientes con deterioro de la función renal, lo que debe obligar al clínico a prescribir alopurinol solo en casos con mayor beneficio potencial³⁴. De acuerdo con la “Agencia Europea del Medicamento” (EMA), el febuxostat tiene la indicación terapéutica aprobada para el tratamiento de la hiperuricemia crónica en situaciones con depósitos de uratos, aunque no hay ensayos clínicos que corroboren el beneficio de esta recomendación³⁵.

A pesar de que el estándar de oro del diagnóstico de gota es la visualización de los CUMS en el líquido sinovial de una articulación afectada, en la práctica diaria pueden encontrarse formas de presentación atípica, así como condiciones individuales del paciente o de la clínica, que pueden disminuir la probabilidad de realizar este tipo de análisis de forma sistematizada, lo que disminuye la probabilidad de diagnosticar y tratar correctamente a todos los pacientes. Con la finalidad de atenuar esta desventaja, se ha explorado la posibilidad de usar diferentes métodos de imagen como complementarios para el diagnóstico. Históricamente, la radiografía se empleaba para confirmar la sospecha diagnóstica de gota con el hallazgo de tofos y erosiones marginales, con la única desventaja de que se identificaba a los pacientes con enfermedad de larga duración. La imagen de resonancia magnética ofrece la posibilidad de visualizar a detalle los tejidos blandos y demostrar la presencia de tofos nodulares y amorfos³⁶, además de visualizar edema óseo como un dato tardío de gota³⁷ y hacer diagnóstico diferencial con osteomielitis como una complicación posible en la enfermedad³⁸. Métodos como el ultrasonido (US) y la tomografía computada (TC) ofrecen ventajas adicionales para el abordaje del paciente con sospecha de gota³⁹.

La TC puede identificar la presencia de erosiones corticales bien delimitadas con borde sobrecolgante tanto intra como extraarticulares, así como su asociación a tofos. Los tofos pueden observarse como masas periarticulares, intratendinosas, intraóseas o en los tejidos blandos, con una densidad de entre 160 y 170 UH. Al analizar la diferencia en atenuación observada en un tejido al ser expuesto de forma simultánea a dos espectros diferentes de rayos X, el método de TC con energía de absorción dual (DECT) permite también identificar la presencia de litos renales de ácido úrico y depósitos intra o extraarticulares con una sensibilidad de hasta 78% y especificidad de 93% al compararlo con la demostración de CUMS en el líquido sinovial⁴⁰. En los tejidos blandos, esta técnica identifica al tendón Aquileo como el más afectado (36%), seguido por el tendón poplíteo (20%), el tendón del cuádriceps (16%) y el tendón patelar (12%)⁴¹. Asimismo, se reconoce que la DECT es una herramienta en el seguimiento de la gota, ya que con ella se tiene la posibilidad de realizar mediciones del tamaño de los tofos⁴², aunque hasta el momento no es posible utilizarla como única medida de desenlace⁴³, por su limitada sensibilidad diagnóstica en pacientes con gota de reciente aparición⁴⁴.

El US es un método válido para diagnóstico y seguimiento de la gota. Aunque se han descrito diferentes hallazgos como sugestivos del depósito de CUMS, actualmente se consideran sólo cuatro signos por su alta concordancia intra e interobservador: “doble contorno”, tofo, agregados microcristalinos y erosión. El signo de “doble contorno”, es una banda hiperecótica sobre el margen del cartílago articular, independiente del ángulo de insonación, que puede ser regular o irregular, continua o intermitente y puede diferenciarse del signo de interfase del cartílago. El tofo (independientemente de su localización) es un agregado circunscrito, heterogéneo, hipo o hiperecótico, que puede o no generar sombra acústica posterior y puede estar rodeado de un halo anecótico. Los agregados microcristalinos (independientemente de su localización) son focos heterogéneos hiperecóticos que mantienen alto grado de reflectividad incluso cuando se disminuyen las ganancias de ultrasonido o cuando se cambia el ángulo de insonación y ocasionalmente pueden generar sombra acústica posterior. La erosión es una pérdida redondeada de continuidad en la cortical ósea intra o extraarticular que es visible en dos planos perpendiculares⁴⁵.

Existen algunos estudios que exploran el depósito de CUMS y el daño morfológico y estructural en pacientes con hiperuricemia crónica. En un estudio con 26 pacientes con hiperuricemia crónica se demostró que los signos del “doble contorno” y de las “áreas nebulosas” hiperecóticas tienen un valor predictivo positivo de 81.8% y valor predictivo nega-

tivo de 100% para identificar depósitos de CUMS en pacientes con hiperuricemia asintomática⁴⁶. El signo del “doble contorno” en la 1ª articulación metatarsofalángica es de similar prevalencia entre los pacientes con gota y los pacientes con hiperuricemia asintomática (37 vs 36%) y representa depósito de CUMS. Además del depósito, se observó mayor prevalencia de erosiones y sinovitis en pacientes con gota en comparación con aquellos con hiperuricemia crónica, sugiriendo que estas dos características pueden emplearse para distinguir a los pacientes de ambos grupos. La presencia de tofos se observó únicamente en aquellos pacientes con gota⁴⁷. El depósito de CUMS se ha identificado hasta en 12% de los tendones patelares y 15% de los tendones Aquíleos de pacientes con hiperuricemia asintomática⁴⁸, así como en el 39% de los tendones Aquíleos de pacientes con gota⁴⁹.

Se ha identificado que en la 1ª articulación metatarsofalángica y la rodilla es posible encontrar con mayor frecuencia depósitos de CUMS en pacientes con hiperuricemia asintomática⁴. En la gota, dichos sitios dan origen a escalas que proponen realizar estudios de US de hasta 6 estructuras que incluyen el cartílago articular y los tendones, con la desventaja de que se requiere mayor tiempo para completar dicha exploración, lo que dificulta el abordaje en la práctica clínica habitual⁵⁰. También, en la gota se ha demostrado que la exploración ecográfica de 4 articulaciones (ambas 1ª metatarsofalángicas y ambas rodillas) tiene una sensibilidad de hasta el 93% para realizar el diagnóstico⁵¹. En la hiperuricemia asintomática no hay una recomendación generalizada respecto a los sitios que deben valorarse, sin embargo, ya que la hiperuricemia asintomática y la gota pueden considerarse como partes de la misma enfermedad, razonablemente se podría proponer realizar la exploración ecográfica en forma similar³⁵.

Al comparar los hallazgos de CUMS entre la DECT y el US en pacientes con gota tofácea se encuentra una adecuada correlación ($k=0.698$, $p<0.001$)⁵². De acuerdo con revisiones sistemáticas de la literatura, usando la identificación de CUMS como estándar de oro para el diagnóstico, se considera que tanto el hallazgo del “doble contorno” por US como la identificación del depósito de CUMS mediante DECT tienen un mayor valor predictivo positivo para el diagnóstico de gota en comparación con diferentes parámetros clínicos⁵³, lo que da sustento a la incorporación de los hallazgos de imagen a los criterios de clasificación de gota. Aunque la DECT parece identificar la depuración total de CUMS en pacientes que recibieron pegloticasa, el US agrega información sobre componentes diferentes de AU presentes en los tofos, siendo así un método complementario⁵⁴. En estudios

de DECT se ha observado que un mayor número de pacientes con gota tofácea crónica y con gota de inicio reciente muestran mayor prevalencia de depósitos de CUMS en comparación con los pacientes con hiperuricemia asintomática. En vista de que las diferencias ocurren de forma independiente a los niveles séricos de AU y al uso habitual de un tratamiento hipouricemiante, es posible que la duración de la exposición u otros factores locales contribuyan a la nucleación o al crecimiento de los CUMS y a su evidencia por los diferentes métodos de imagen⁵⁵.

3.- JUSTIFICACIÓN

Aunque la hiperuricemia asintomática es una etapa preclínica de la gota, no es posible en la actualidad afirmar cual paciente desarrollará la enfermedad. No se consigna en la literatura la presencia de algún predictor que oriente a la probabilidad individual de desarrollar gota. No se ha demostrado la reducción en la incidencia de gota al tratar con hipouricemiantes a todos los portadores de hiperuricemia crónica. Los pacientes con hiperuricemia crónica muestran depósito de CUMS en las entesis, las articulaciones y los tejidos blandos periarticulares. Si se identificaran pacientes con ciertas características demográficas, bioquímicas o ecográficas que tuvieran mayor incidencia de gota, sería posible indicarles tratamiento hipouricemiante en las fases preclínicas de la gota, con la potencial disminución en las deformidades, la discapacidad o el desarrollo de falla renal.

4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe una asociación de los niveles de AU, las comorbilidades o el uso de medicamentos con la aparición de nuevas lesiones de gota por US en pacientes con hiperuricemia crónica?

5.- HIPÓTESIS

Es probable que entre los pacientes con hiperuricemia asintomática, aquellos que demuestren mayores niveles de AU en la valoración inicial, sean portadores de ciertas comorbilidades o usen de forma habitual algunos medicamentos, tengan mayor riesgo de desarrollar episodios de artritis gotosa así como de la aparición de nuevas lesiones ecográficas de gota en una segunda valoración.

6.- OBJETIVOS

6.1. Objetivo general

Determinar la sensibilidad al cambio de los hallazgos ecográficos sugestivos de gota en los pacientes con hiperuricemia asintomática.

6.2. Objetivos específicos

- Investigar la distribución anatómica de las lesiones ecográficas sugestivas de gota;
- Describir la frecuencia de las lesiones ecográficas sugestivas de gota;
- Investigar la asociación entre la aparición de las lesiones ecográficas sugestivas de gota y los niveles más altos de AU;
- Comparar si existe una menor incidencia de gota o cambios ecográficos en los pacientes con niveles normales de AU respecto a los que persisten con hiperuricemia
- Describir si hay diferencias en la incidencia de cambios ecográficos de gota en los pacientes tratados con hipouricemiantes respecto a los pacientes que no reciben dicho tratamiento

7.- METODOLOGIA

7.1.- Diseño del estudio

El estudio es observacional, longitudinal y ambispectivo.

7.2.- Descripción del universo de trabajo

Hombres y mujeres con hiperuricemia ($AU > 6.8 \text{ mg/dL}$) en 2 mediciones con un intervalo mínimo de un año, incluidos en alguno de los estudios previos (2009 o 2013), realizados en el Instituto Nacional de Cardiología.

7.3.- Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años de edad que acepten participar en el estudio firmando un consentimiento informado, de quienes se logren recabar las imágenes ecográficas realizadas en 2009 o 2013 y que acudan a una nueva valoración ecográfica en 2017.

7.4.- Criterios de eliminación

Pacientes en los que no se realice una segunda valoración ecográfica por diferentes causas (retirar consentimiento, pérdida de la vigilancia, amputación de miembros pélvicos, muerte).

7.5.-Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico concurrente de otras artropatías inflamatorias (artritis reumatoide, pseudogota, artritis séptica), fractura o prótesis en los sitios de valoración ecográfica (rodillas y pies).

7.6.- Tamaño de muestra

La prevalencia de hiperuricemia asintomática en México es de 5-15%³. Se sabe que hasta 25% de los portadores de esta alteración presentará el hallazgo de “doble contorno” por ecografía. En vista de que nunca se han realizado evaluaciones seriadas, se desconoce cuantos de estos pacientes presentarán persistencia de dichos hallazgos o la aparición de nuevas lesiones en valoraciones sucesivas. En los estudios previos, se estudiaron un total de 77 pacientes. Para el presente estudio se incluyeron a todos los pacientes consecutivos que cumplieron con los criterios de selección entre enero y octubre de 2017.

7.7.- Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS, versión 21. Se realizó estadística descriptiva de variables cuantitativas y cualitativas y sus resultados se expresaron mediante sus medias y desviaciones estándar o medianas y rangos, mientras que las variables categóricas fueron expresadas como proporciones. Se comparó la prevalencia de lesiones entre valoraciones iniciales y finales usando la X^2 de McNemar, y la U de Mann Whitney (número de lesiones y niveles de ácido úrico). Se buscó la correlación entre variables cuantitativas mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Los valores de p menores a 0.05 fueron considerados como estadísticamente significativos.

7.8. Consideraciones éticas

El trabajo se basa en los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y en el Reglamento en Materia de Investigación para la Salud contemplada en la Ley General de Salud, en cuyo título segundo, capítulo I, artículo 17, sección II, se considera al seguimiento ecográfico como de bajo riesgo. Todos los participantes fueron informados sobre el contenido del protocolo y la prevalencia de efectos adversos y se incluyó solo a los que aceptaron participar firmando la carta de consentimiento informado.

8.- TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

8.1.- Fase de reclutamiento

Recopilación de archivo de imágenes ecográficas de estudios previos realizados en 2009 y 2013. Recuperación de números telefónicos de los posibles candidatos y contacto con ellos.

8.2.- Métodos clínicos

Inclusión de pacientes, registro de variables demográficas, comorbilidades y tratamiento habitual, obtenidos por entrevista directa al paciente. Del expediente clínico, obtención de los datos de laboratorio y de somatometría necesarios (talla, peso, así como niveles séricos de creatinina y AU).

8.3.- Métodos ecográficos

Implementación de una base de datos con los hallazgos ecográficos de gota de los estudios ecográficos realizados en 2009 y 2013 de los pacientes que participen en una valoración ecográfica en 2017. Evaluación de la confiabilidad intralector e interlector en la interpretación de las pruebas ecográficas.

Evaluación ecográfica de las rodillas (cartílago femoral, tendón patelar y receso suprapatelar), la 1ª articulación metatarsfalángica y el tendón calcáneo, para la descripción de los hallazgos ecográficos. Comparación de los hallazgos ecográficos de gota encontrados en la valoración de 2017 con los encontrados en las valoraciones previas. Búsqueda de la asociación de los hallazgos ecográficos de gota con los niveles séricos de AU, la prevalencia de comorbilidades y el uso habitual de medicamentos.

9.- RESULTADOS

De 77 pacientes elegibles de estudios realizados en 2009 y 2013, 18 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. El 50% (9) de los pacientes era del sexo masculino, con edad promedio de 59.67 ± 11.13 años. La duración promedio de la hiperuricemia corroborada entre valoraciones sucesivas fue de 6.5 ± 3.87 años. No se encontraron diferencias significativas entre las mediciones iniciales y finales del IMC ($t=-0.611$, $p=0.56$) y la creatinina sérica ($t=-1.981$, $p=0.64$), ni en la presencia de enfermedades asociadas o el uso habitual de medicamentos. Se encontró al final del seguimiento un caso nuevo de gota y uno de nefrolitiasis; cada evento traduce un caso por cada 96 años/persona de seguimiento.

Se encontró una diferencia significativa entre la medición del AU inicial y la final (8.37 ± 1.35 mg/dL vs 6.79 ± 1.22 mg/dL, $t=3.47$, $p=0.003$). Al final del seguimiento, 10 pacientes (55.6%) lograron reducir sus niveles de AU hasta la meta del tratamiento. El 66.67% de los pacientes recibió tratamiento con alopurinol durante al menos un año entre las valoraciones, pero al final del seguimiento solo el 11.11% lo consumía de forma habitual. Las características demográficas y clínicas se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con hiperuricemia crónica

Variable	Media \pm DE, o porcentaje (inicial)	Media \pm DE, o porcentaje (final)	p
Sexo (masculino)	9 (50.00)		
Edad (años)	59.67 \pm 11.13		
Años de hiperuricemia (años)	6.5 \pm 3.87	8.37 \pm 1.35	0.0008
IMC	27.85 \pm 4.61	28.41 \pm 4.38	0.5658
Ácido úrico	8.37 \pm 1.35	6.79 \pm 1.22	
Ácido úrico-meta	-	10 (55.56)	
Creatinina (mg/dL)	1.65 \pm 2.70	2.08 \pm 4.23	0.7208
<i>Enfermedades asociadas</i>			
Hipertensión arterial sistémica	61.11	72.22	
Diabetes mellitus	33.33	38.89	0.3173
Dislipidemia	83.33	88.89	0.3173
Insuficiencia cardiaca	22.22	33.33	
Obesidad	11.11	27.78	0.5637
<i>Uso habitual de medicamentos</i>			
Diuréticos	11.11	27.78	0.1573
ARA-II	33.33	38.9	0.3173
Fibratos	0	11.11	0.1573
ASA a dosis bajas	22.22	33.33	0.3173
Anticoagulantes orales	22.22	16.67	0.3173
Alopurinol	22.22	11.11	0.6547
Tiempo de uso de alopurinol (años)	-	0.78 \pm 1.21	
<i>Dosis diaria de alopurinol (mg)</i>			
0	-	12 (66.67)	
100-299	-	4 (22.22)	
300-1200	-	2 (11.11)	
Episodios nuevos de gota aguda	-	1 (5.56)	
Episodios nuevos de nefrolitiasis	-	1 (5.56)	

Abreviaturas: IMC, Índice de masa corporal; ARA-II, antagonistas del receptor de angiotensina II; AAS, ácido acetil salicílico.

Se realizó ecografía de las rodillas y de los pies de los pacientes, consignando la presencia de las diferentes lesiones. La lesión más frecuentemente vista fue el “doble contorno” en las rodillas (8 pacientes) y en la 1ª metatarsofalángica (8 pacientes), seguida por los agregados microcristalinos en el tendón patelar (8 pacientes) y por la erosión en la 1ª metatarsofalángica (7 pacientes). Al comparar con los estudios previos, no se encontraron cambios significativos en la frecuencia de “doble contorno”, agregados microcristalinos o tofos. Se observó la aparición de erosiones en la 1ª metatarsofalángica en 5 pacientes (X^2 de McNemar = 4, $p=0.046$) y en 7 pacientes la aparición de agregados microcristalinos en el tendón patelar, respecto a la valoración inicial (X^2 de McNemar= 5.44, $p=0.012$). Los hallazgos ecográficos se reportan en la tabla 2.

Tabla 2. Hallazgos ecográficos en las rodillas y los pies de pacientes con hiperuricemia crónica

	Número de pacientes, valoración inicial (%)	Número de pacientes, valoración final (%)	X^2 de McNemar	p
Doble contorno, rodilla	9 (50)	8 (44.44)	0.4	0.527
Agregado microcristalino, rodilla	1 (5.56)	2 (11.11)	1.29	0.257
Agregado microcristalino, tendón patelar	3 (16.67)	8 (44.44)	5.44	0.012
Doble contorno, 1ª MTF	6 (33.33)	8 (44.44)	0.4	0.527
Tofo, 1ª MTF	5.56	16.67	2	0.157
Agregado microcristalino, 1ª MTF	0	2 (11.11)	2	0.157
Erosión, 1ª MTF	2 (11.11)	7 (38.89)	4	0.046
Doble contorno, tendón calcáneo	0	1 (5.56)	1	0.317
Agregado microcristalino, tendón calcáneo	1 (5.56)	4 (22.22)	1.8	0.18
Erosión, tendón calcáneo	1 (5.56)	3 (16.67)	1	0.317

Abreviaturas: MTF, metatarsofalángica.

En aquellas lesiones que se encontraron con diferente frecuencia entre valoraciones se realizó un análisis estratificado separando a los pacientes con AU por debajo de 6.8mg/dL en la segunda valoración de aquellos que persistían con AU elevado; no se encontraron diferencias significativas entre los estratos estudiados (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación de lesiones ecográficas de gota en valoraciones sucesivas en pacientes en meta y fuera de meta de AU

	Diferencias entre valoraciones (χ^2)	<i>p</i>	Pacientes con AU fuera de meta vs AU en meta, <i>p</i>
Doble contorno, rodilla	0.40	0.527	0.343
Agregado microcristalino, tendón patelar	5.44	0.012	0.671
Doble contorno, 1ª MTF	0.40	0.527	0.596
Erosión, 1ª MTF	4	0.046	0.914

Abreviaturas: AU, ácido úrico; MTF, metatarsofalángica

10.- DISCUSIÓN

Conforme a sus objetivos, este estudio logró demostrar que sí hay discretas diferencias en el número de lesiones en valoraciones sucesivas de pacientes con hiperuricemia crónica. Las lesiones más frecuentemente encontradas fueron “doble contorno” y “agregados microcristalinos”, en concordancia con el estudio de De Miguel y colaboradores⁴⁶. Sin embargo, entre valoraciones sucesivas, solo los agregados microcristalinos en el tendón patelar se vieron con mayor frecuencia en la segunda respecto a la primera valoración ($p=0.012$). Como sucedió en el estudio de Duskin-Bitan y colaboradores⁹, el presente no logró demostrar que las comorbilidades o el uso habitual de medicamentos tengan un papel más importante que el tiempo de exposición a la hiperuricemia; un mayor tiempo de exposición parece ser un factor determinante en la aparición de nuevas lesiones ecográficas de gota en pacientes con hiperuricemia crónica.

Llama la atención la aparición de nuevos “agregados microcristalinos” intratendinosos y periarticulares en las regiones estudiadas, sin embargo, solo en el tendón patelar se alcanzó diferencia estadísticamente significativa. Como se observó en el estudio publicado por el grupo OMERACT⁴⁵, el presente hallazgo es de menor concordancia respecto a las demás lesiones y puede ser secundario a daño mecánico en la entesis o posiblemente sea una alteración precoz en comparación con la aparición de tofos o erosiones, como sugirieron en 2014 Chhana y colaboradores¹⁴. Se observó la aparición de erosiones nuevas en cinco pacientes, todas ellas localizadas en la cara plantar de la 1ª articulación MTF. La aparición de erosiones en gota obedece a un proceso de resorción ósea que es secundario a inflamación local. Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos lesiones de sinovitis ni tofos asociados a las nuevas erosiones, lo que indicaría que su aparición es probablemente independiente de la gota, como observaron Stewart y colaboradores en un estudio previo⁴⁷. Las erosiones plantares se asocian a factores mecánicos como el ángulo de abducción del hallux o la posición del hueso sesamoideo tibial y son prácticamente universales en los pacientes que se someten a corrección quirúrgica de hallux valgus⁵⁶. Al comparar los hallazgos entre las valoraciones previas y actuales, se consignó la presencia de nuevas lesiones, sin diferencias significativas con respecto a los niveles de AU ni en relación con el tratamiento hipouricemiante, lo que sugiere que el factor pronóstico más importante para la aparición de nuevas lesiones es la mayor duración de la hiperuricemia.

La principal limitación de este trabajo es el reducido número de pacientes incluidos. El estudio se realizó en una cohorte retrospectiva de individuos captados en un hospital de tercer nivel de atención, los cuales no eran vigilados de forma periódica por la hiperuricemia, lo que se tradujo en una pérdida superior al 50% de participantes respecto al grupo original en estudio. Ya que la valoración inicial fue realizada entre cuatro y ocho años antes del presente, existe un sesgo de selección que limitó de forma importante la inclusión de nuevos pacientes a la cohorte. Ni en el estudio previo ni en el presente se realizaron valoraciones ecográficas en controles normouricémicos, lo que impide establecer la asociación de causalidad entre la hiperuricemia y la aparición de nuevas lesiones, o afirmar que existe influencia de posibles factores mecánicos o degenerativos en los resultados.

Los resultados aquí encontrados plantean la necesidad de explorar a los individuos en una cohorte de seguimiento con vigilancia estricta a largo plazo, enfatizando la necesidad de valorar prospectivamente a pacientes con y sin tratamiento hipouricemiante para describir la incidencia de desenlaces clínicos y ecográficos. Con la intención de establecer la causalidad de la hiperuricemia en la aparición de las lesiones ecográficas, también sería ideal someter a algunos pacientes con hiperuricemia a un ensayo clínico aleatorizado y tratarlos con hipouricemiantes *versus* placebo. Estas opciones permitirían incrementar el número de pacientes evaluados y magnificar el efecto de los niveles de AU en el desarrollo de nuevas lesiones. La demostración de la aparición de lesiones nuevas a mayores niveles séricos de AU podría sustentar el tratamiento sistemático con hipouricemiantes, principalmente en aquellos pacientes con mayor duración de la hiperuricemia o en los portadores de nuevas lesiones, con el fin de reducir la incidencia de indicadores clínicos de gota como el ataque agudo y la nefrolitiasis.

11.- CONCLUSIONES

La hiperuricemia asintomática tiene el potencial de ocasionar alteraciones anatómicas que pueden ser detectadas por ecografía en los pacientes a pesar de un adecuado control y tratamiento. Las lesiones pueden observarse en las articulaciones y las entesis de los miembros pélvicos. La carga de la hiperuricemia crónica es tan importante que por sí misma y de forma independiente a las comorbilidades o al tratamiento habitual de los pacientes condiciona la aparición de dichos cambios. Aunque en el estudio se incluyeron pocos pacientes, éste es único en su tipo ya que no hay otros trabajos que valoren sujetos con hiperuricemia asintomática de forma prospectiva. El presente estudio sienta el precedente para realizar un estudio prospectivo controlado y aleatorizado en el que se trate a los pacientes con medicamentos hipouricemiantes para evaluar el impacto de la persistencia de la hiperuricemia en la aparición de nuevas lesiones ecográficas, gota aguda y/o nefrolitiasis.

12.- ANEXOS

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS

Sensibilidad al cambio de los signos ecográficos de gota en pacientes con hiperuricemia asintomática.

Instrucciones: Registre la información solicitada a continuación

Nombre (iniciales): _____ Género: Fem/ Masc Edad: _____ años

Hospital: _____ Registro: _____

Fecha de valoración: _____ Teléfono: _____

	Fecha	Ácido úrico	Creatinina	Peso	Talla	Perímetro abdominal
1ª medición						
2ª medición						
Última medición						

Tasa de filtrado glomerular calculado por CKD-EPI: _____

5. Fecha de inclusión al estudio original: _____

6. Posterior a la inclusión original al estudio, ¿ha tenido alguna vez ataque agudo de gota?

SÍ NO

7. Posterior a la inclusión original al estudio, ¿ha tenido alguna vez un episodio de nefrolitiasis?

SÍ NO

8. Comorbilidades del paciente:

- | | | |
|-----------------------------------|----|----|
| • Hipertensión arterial sistémica | SÍ | NO |
| • Cardiopatía isquémica | SÍ | NO |
| • Valvulopatía | SÍ | NO |
| • Insuficiencia cardíaca | SÍ | NO |
| • Diabetes mellitus | SÍ | NO |
| • Dislipidemia | SÍ | NO |
| • Obesidad | SÍ | NO |
| • Enfermedad renal KDOQI IV-V | SÍ | NO |
| • Trasplante | SÍ | NO |
| • Otro: _____ | | |

9. Tratamiento habitual del paciente

- | | | |
|-----------------------------------|----|----|
| • Alopurinol | SÍ | NO |
| • Diuréticos (tiacídicos, de asa) | SÍ | NO |
| • ARA-2 | SÍ | NO |
| • Fibratos | SÍ | NO |
| • AAS a dosis bajas | SÍ | NO |
| • AAS a dosis altas | SÍ | NO |
| • Inmunosupresores | SÍ | NO |
| • Otro: _____ | | |

Investigadores responsables: Dr. Luis Humberto Silveira Torre / Dra. Diana Laura Ferrusquía Toriz

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS ECOGRÁFICOS

Sensibilidad al cambio de los signos ecográficos de gota en pacientes con hiperuricemia asintomática.

Instrucciones: Registre la información solicitada a continuación

Nombre (iniciales): _____ Género: Fem/ Masc Edad: _____ años
 Hospital: _____ Número de registro: _____
 Fecha de valoración: _____ Teléfono: _____

II. Datos ecográficos (A SER LLENADO POR EL ECOGRAFISTA)

Obtuvo las imágenes: _____

Interpretó las imágenes: _____

Instrucciones: Favor de consignar la presencia (1) o ausencia (0) de las lesiones elementales de gota conforme a las definiciones OMERACT en el día de la valoración que corresponde.

Lesión/ Día	Derrame/ Sinovitis	Doble Con- torno	Tofo	Agregado mi- crocristalino	Erosión
Rodilla derecha					
Tendón patelar derecho	NA				
Rodilla izquierda					
Tendón patelar izquierdo	NA				
1ª MTF derecha					
1ª MTF izquierda					
Tendón calcáneo derecho	NA				
Tendón calcáneo izquierdo	NA				

Investigadores responsables:

INC: Dr. Luis Humberto Silveira Torre / Dra. Diana Laura Ferrusquía Toriz

**SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Esta hoja de consentimiento puede contener palabras que usted no entienda. Por favor pregunte por cualquier palabra o información que usted no entienda claramente.

Usted ha sido invitado a participar en el estudio de investigación “**Sensibilidad al cambio de los signos ecográficos de gota en pacientes con hiperuricemia asintomática**”, cuyo objetivo es conocer la utilidad de la prueba de ultrasonido en el seguimiento de las personas con ácido úrico elevado.

Su participación consiste en realizar una entrevista en donde se recolectará información sobre su enfermedad y el tratamiento que ha recibido. Se realizará un estudio de ecografía (ultrasonido) en sus rodillas y pies. Se puede dar por terminada su participación en este estudio en cualquier momento si usted no desea continuar en el estudio, si desarrolla algún tipo de alergia al medicamento, si se presenta alguna enfermedad que no le permita continuar, si se cancela el estudio, o por razones administrativas.

Su participación en este estudio es de bajo riesgo ya que no habrá ningún tipo de intervención. La evaluación por ecografía (ultrasonido) no conlleva riesgos para su salud, ya que es una técnica no invasiva, no dolorosa y que no utiliza ningún tipo de radiación. Usted no recibirá compensación monetaria alguna por su participación en el estudio, ni de ninguna otra índole.

En caso de retirar su decisión de participar en el estudio, o para aclarar cualquier duda, puede contactar al Dr. Luis Humberto Silveira Torre al teléfono 5573 2911 ext. 1174, o a la Dra. Diana Laura Ferrusquía Toriz al teléfono 5527524139.

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. Depende totalmente de usted decidir si toma parte o no. Incluso, si decide participar, usted es libre de abandonar el estudio en cualquier momento sin dar razón alguna. Esto no afectará su futura atención médica en este Instituto.

Se recolectará la información necesaria acerca de usted, de manera confidencial, y será utilizada en la evaluación del estudio, y posiblemente en el futuro en otros estudios relacionados; podrá utilizarse en publicaciones futuras, pero su identidad, incluyendo su nombre, no se revelará en ningún momento en alguna compilación, reporte del estudio o publicación.

Instituto Nacional de Cardiología, México, a ____ de _____ de ____.

Si usted acepta de manera libre y voluntaria participar en este estudio, firme abajo por favor.

Nombre y firma del paciente:

Nombre y firma del testigo 1:

Nombre y firma del testigo 2:

Investigadores responsables: INC: Dr. Luis Humberto Silveira Torre / Dra. Diana Laura Ferrusquía Toriz

13.- BIBLIOGRAFÍA

- ¹Johnson RJ. Why focus on uric acid? *Curr Med Res Opin.* 2015;31 Suppl 2: 3-7.
- ²Larsen KS, Pottegård A, Lindegaard H, Hallas J. Is urate crystal precipitation a predictor of cardiovascular risk in hyperuricemic patients? A Danish cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:304.
- ³Vázquez-Mellado J, Cruz J, Guzmán S, Casasola-Vargas J, Lino L, Burgos-Vargas R. Severe tophaceous gout. Characterization of low socioeconomic level patients from México. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:233-8.
- ⁴Pineda C, Amezcua-Guerra LM, Solano C, Rodríguez-Henríquez P, Hernández-Díaz C, Vargas A, et al. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: an ultrasound controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R4.
- ⁵Andrés M, Sivera F, Falzon L, van der Heijde DM, Carmona L. Treatment target and followup measures for patients with gout: A systematic literature review. *J Rheumatol Suppl.* 2014;92:55-62.
- ⁶Álvarez-Lario B, Macarrón-Vicente J. Uric acid and evolution. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:2010-5.
- ⁷Reginato AM, Mount DB, Yang I, Choi HK. The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:610–21.
- ⁸Punzi L, So A. Serum uric acid and gout: from the past to molecular biology. *Curr Med Res Opin.* 2013;29 Suppl 3:33–8.
- ⁹Duskin-Bitan H, Cohen E, Goldberg E, Shochat T, Levi A, Garty M, et al. The degree of asymptomatic hyperuricemia and the risk of gout. A retrospective analysis of a large cohort. *Clin Rheumatol.* 2014;33:549-53.
- ¹⁰Slobodin G, Rimar D, Boulman N, Kaly L, Rozenbaum M, Rosner I, et al. Enteseal involvement in systemic disorders. *Clin Rheumatol.* 2015;34:2001-10.
- ¹¹Pascual E, Addadi L, Andrés M, Sivera F. Mechanisms of crystal formation in gout - A structural approach. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:725-30.
- ¹²Shi Y, Mucsi AD, Ng G. Monosodium urate crystals in inflammation and immunity. *Immunol Rev.* 2010;233:203–17.
- ¹³Andia I, Abate M. Hyperuricemia in tendons. *Adv Exp Med Biol.* 2016;920:123-32.
- ¹⁴Chhana A, Callon KE, Dray M, Pool B, Naot D, Gamble GD, et al. Interactions between tenocytes and monosodium urate monohydrate crystals: implications for tendon involvement in gout. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1737–41.
- ¹⁵Martinon F. Update on Biology: Uric acid and the activation of immune and inflammatory cells. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12:135–41.
- ¹⁶Martin WJ, Grainger R, Harrison A, Harper JL. Differences in MSU-induced superoxide responses by neutrophils from gout subjects compared to healthy controls and a role for environmental inflammatory cytokines and hyperuricemia in neutrophil function and survival. *J Rheumatol.* 2010;37:1228-35.

- ¹⁷ Zamudio-Cuevas Y, Hernández-Díaz C, Pineda C, Reginato AM, Cerna-Cortés JF, Ventura-Ríos L, et al. Molecular basis of oxidative stress in gouty arthropathy. *Clin Rheumatol*. 2015;34:1667.
- ¹⁸ Schroder K, Zhou R, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? *Science*. 2010;327:296–300.
- ¹⁹ Martin WJ, Harper JL. Innate inflammation and resolution in acute gout. *Immunol Cell Biol*. 2010, 88:15–9.
- ²⁰ Steiger S, Harper JL. Mechanisms of spontaneous resolution of acute gouty inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:392.
- ²¹ Feig DI. Serum uric acid and the risk of hypertension and chronic kidney disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:176–85.
- ²² Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-Reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002; 347:1557-65.
- ²³ Bose B, Badve SV, Hiremath SS, Boudville N, Brown FG, Cass A, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:406–13.
- ²⁴ Ettinger B, Tang A, Citron JT, Livermore B, Williams T. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med*. 1986;315:1386-9.
- ²⁵ Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, Jansen TL, Nuki G, Pascual E, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:654-61.
- ²⁶ van Durme C, van Echteld IAAM, Falzon L, Aletaha D, van der Heijde DM, Landewé RB. Cardiovascular risk factors and comorbidities in patients with hyperuricemia and/or gout: A systematic review of the literature. *J Rheumatol Suppl*. 2014;92;9-14.
- ²⁷ Graf SW, Whittle SL, Wechalekar MD, Moi JH, Barrett C, Hill CL, et al. Australian and New Zealand recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion in the 3e Initiative. *Int J Rheum Dis*. 2015;18: 341–51.
- ²⁸ Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:29–42.
- ²⁹ Yamanaka H. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: Second edition. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2011;30:1018-29.
- ³⁰ Shiozawa A, Szabo SM, Bolzani A, Cheung A, Choi HK. Serum uric acid and the risk of incident and recurrent gout: A systematic review. *J Rheumatol*. 2017;44:388-96.
- ³¹ Champion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. *Am J Med*. 1987;82:421–6.
- ³² Sriranganathan MK, Vinik O, Falzon L, Bombardier C, van der Heijde DM, Edwards CJ. Interventions for tophi in gout: a Cochrane systematic literature review. *J Rheumatol Suppl*. 2014;92:63-9.

- ³³ Ruoff G, Edwards NL. Overview of serum uric acid treatment targets in gout: Why less than 6 mg/dL? *Postgrad Med.* 2016;128:706-15.
- ³⁴ Carnovale C, Venegoni M, Clementi E. Allopurinol overuse in asymptomatic hyperuricemia: A teachable moment. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1031-2.
- ³⁵ García Puig J, Beltrán L, Mejía Chew C, Torres R, Tebar Márquez D, Pose Reino A. La ecografía en el diagnóstico de la hiperuricemia asintomática y la gota. *Rev Clin Esp.* 2016;216:445-50.
- ³⁶ Buckens CF, Terra MP, Maas M. Computed tomography and MR Imaging in crystalline-induced arthropathies. *Radiol Clin North Am.* 2017;55:1023-34.
- ³⁷ McQueen FM, Doyle A, Reeves Q, Gao A, Tsai A, Gamble GD, et al. Bone erosions in patients with chronic gouty arthropathy are associated with tophi but not bone oedema or synovitis: new insights from a 3 T MRI study. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:95–103.
- ³⁸ Poh YJ, Dalbeth N, Doyle A, McQueen FM. Magnetic resonance imaging bone edema is not a major feature of gout unless there is concomitant osteomyelitis: 10-year findings from a high-prevalence population. *J Rheumatol.* 2011;38:2475–81.
- ³⁹ Girish G, Glazebrook KN, Jacobson JA. Advanced imaging in gout. *AJR* 2013;201:515-25.
- ⁴⁰ Bongartz T, Glazebrook K, Kavros S, Murthy NS, Merry SP, Franz WB 3rd, et al. Dual-energy CT for the diagnosis of gout: an accuracy and diagnostic yield study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1072-7.
- ⁴¹ Fritz J, Henes JC, Fuld MK, Fishman EK, Horger MS. Dual-Energy computed tomography of the knee, ankle, and foot: Noninvasive diagnosis of gout and quantification of nonosodium urate in tendons and ligaments. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2016;20:130–6.
- ⁴² Dalbeth N, Schauer C, Macdonald P, Perez-Ruiz F, Schumacher HR, Hamburger S, et al. Methods of tophus assessment in clinical trials of chronic gout: a systematic literature review and pictorial reference guide. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:597–604.
- ⁴³ Grainger R, Dalbeth N, Keen H, Durcan L, Lawrence Edwards N, Perez-Ruiz F, et al. Imaging as an outcome measure in gout studies: report from the OMERACT Gout Working Group. *J Rheumatol.* 2015;42:2460–4.
- ⁴⁴ Jia E, Zhu J, Huang W, Chen X, Li J. Dual-energy computed tomography has limited diagnostic sensitivity for short-term gout. *Clin Rheumatol.* 2018;37:773-7.
- ⁴⁵ Gutierrez M, Schmidt WA, Thiele RG, Keen HI, Kaeley GS, Naredo E, et al. International Consensus for ultrasound lesions in gout: results of Delphi process and web-reliability exercise. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:1797-805.
- ⁴⁶ De Miguel E, Puig JG, Castillo C, Peiteado D. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:157-8.
- ⁴⁷ Stewart S, Dalbeth N, Vandal AL, Allen B, Miranda R, Rome K. Ultrasound features of the first metatarsophalangeal joint in gout and asymptomatic hyperuricemia: comparison with normouricemic individuals. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69:875-83.

- ⁴⁸ Puig JG, de Miguel E, Castillo MC, Rocha AL, Martínez MA, Torres RJ. Asymptomatic hyperuricemia: impact of ultrasonography. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27:592–5.
- ⁴⁹ Dalbeth N, Kalluru R, Aati O, Horne A, Doyle AJ, McQueen FM. Tendon involvement in the feet of patients with gout: a dual-energy CT study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1545–8.
- ⁵⁰ Naredo E, Uson J, Jiménez-Palop M, Martínez A, Vicente E, Brito E, et al. Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition: which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout? *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1522-8.
- ⁵¹ Peiteado D, de Miguel E, Villalba A, Ordóñez MC, Castillo C, Martín-Mola E. Value of a short four-joint ultrasound test for gout diagnosis: A pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:830-7.
- ⁵² Gruber M, Bodner G, Rath E, Supp G, Weber M, Schueller-Weidekamm C. Dual-energy computed tomography compared with ultrasound in the diagnosis of gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:173-9.
- ⁵³ Sivera F, Andrés M, Falzon L, van der Heijde DM, Carmona L. Diagnostic value of clinical, laboratory, and imaging findings in patients with a clinical suspicion of gout: A systematic literature review. *J Rheumatol Suppl*. 2014;92:3-8.
- ⁵⁴ Modjinou DV, Krasnokutsky S, Gyftopoulos S. Comparison of dual-energy CT, ultrasound and surface measurement for assessing tophus dissolution during rapid urate de-bulking. *Clin Rheumatol*. 2017;36:2101-7.
- ⁵⁵ Dalbeth N, House ME, Aati O, Tan P, Franklin C, Home A, et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:908–11.
- ⁵⁶ Roukis TS, Weil LS, Weil LS, Landsman AS. Predicting articular erosion in hallux valgus: clinical, radiographic, and intraoperative analysis. *J Foot Ankle Surg*. 2005;44:13-21.