



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN LUIS GUILLERMO IBARRA
IBARRA**

**EVALUACIÓN DE LA FRECUENCIA DE ATEROESCLEROSIS SUBCLÍNICA
EN ADULTOS MEXICANOS CON DIAGNÓSTICO DE GOTA E
HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA MEDIANTE ULTRASONIDO POR
RADIOFRECUENCIA.**

**TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS**

PRESENTA: ROSA CARINA SOTO FAJARDO

**TUTOR: DR. CARLOS PINEDA VILLASEÑOR
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN LUIS GUILLERMO IBARRA
IBARRA**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, ENERO DE 2019



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.

INDICE

SECCIÓN	PÁGINAS
I. TÍTULO	1
II. RESUMEN	1
III. INTRODUCCIÓN	3
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
V. JUSTIFICACIÓN	6
VI. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	6
VII. PACIENTES Y MÉTODOS	7
VIII. RESULTADOS	13
IX. DISCUSIÓN	20
X. REFERENCIAS	24

I. TÍTULO

Evaluación de la frecuencia de aterosclerosis subclínica en adultos mexicanos con diagnóstico de gota e hiperuricemia asintomática mediante ultrasonido por radiofrecuencia.

II. RESUMEN

Antecedentes: Los individuos con gota e hiperuricemia asintomática (HUA) tienen un riesgo cardiovascular (RCV) incrementado pues la hiperuricemia se asocia con disfunción endotelial y estrés oxidativo. Además, ambas condiciones se asocian a otras enfermedades que aumentan el RCV como hipertensión y diabetes. Uno de los métodos que existe para diagnosticar aterosclerosis subclínica (AS) es la medición del grosor de la íntima-media carotídea (GIM) con ultrasonido por radiofrecuencia. **Material y métodos:** El objetivo fue determinar la prevalencia de aterosclerosis subclínica en estos sujetos y compararlos con población sana. Se incluyeron individuos mayores de 18 años con el diagnóstico establecido de gota por criterios de ACR/EULAR 2015 o HUA que acudieron a la consulta de Reumatología del Instituto Nacional de Rehabilitación y del Instituto Nacional de Cardiología. Pacientes con historia de enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, cirugía en carótidas, cáncer u otras enfermedades reumatológicas fueron excluidos. Los individuos fueron divididos en dos grupos; el grupo 1, pacientes con diagnóstico establecido de gota; en el grupo 2 se incluyeron los pacientes con diagnóstico de HUA. Se incluyó un grupo control de sujetos sanos (grupo 3), en el que los individuos fueron pareados por edad y género con el grupo de HUA. El examen de ultrasonido carotídeo se llevó a cabo de forma bilateral por un reumatólogo experto, cegado a la información clínica y de laboratorio. Se valoraron ambas arterias carótidas comunes a 1 cm de su bifurcación, en cortes longitudinales y se registró la medición de su pared posterior utilizando el software RF-QIMT automatizado. Tomamos en cuenta un punto de corte $>0.9\text{mm}$ y nos basamos en el consenso de Mannheim para estandarizar la técnica. El análisis estadístico fue realizado utilizando el programa programa SPSSv21 (IBM, Armeq, New York, United States). Se realizaron pruebas de normalidad a las variables cuantitativas continuas mediante las pruebas de Kolmogórov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Posteriormente se realizó estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con la distribución de cada una de las variables, con media, mediana, desviación estándar, rango intercuartil para las variables continuas, mientras que las variables categóricas fueron expresadas como

proporciones. Se realizó la prueba de chi cuadrada para comparar la distribución entre los grupos del valor del GIM. Se realizó un análisis de regresión logística para demostrar la asociación entre los hallazgos por ultrasonido (GIM) y las variables a relacionar (diabetes, hipertensión, dislipidemia, sexo, edad). **Resultados:** Se incluyeron un total de 335 sujetos: 98 (29.2%) en el grupo 1, 132 (39.4%) en el grupo 2 y 105 (31.3%) en el grupo 3. La edad promedio de los sujetos de estudio fue de 49.7 ± 8.3 años, la mayor parte de los sujetos fueron hombres. Menos de un tercio de los pacientes tenía alguna comorbilidad como hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes mellitus (DM) o dislipidemia. Se encontró una prevalencia de GIM aumentado de 46.2% (61/132) y 42.7% (45/105), en los sujetos con gota (grupo 1) e HUA (grupo 2), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre estos 2 grupos ($p=0.606$). Se encontró que el tabaquismo activo tenía un OR 2.4 (IC 95% 1.1-5.2) $p < 0.0001$ para presentar aumento de GIM. No se encontraron valores estadísticamente significativos para el aumento de la GIM con otras variables como DM, HAS o dislipidemia. Respecto al diagnóstico, la gota representó un riesgo ligeramente mayor para presentar un aumento del GIM comparado con HUA (OR 7.6 IC 95% 3.5-16.5 $p < 0.001$ vs OR 6.8 IC 95% 3.1-15.1 $p < 0.001$). **Conclusiones:** Nuestro estudio demostró que los pacientes con Gota e HUA tiene un aumento del GIM, con una prevalencia casi del 50% para ambos grupos, comparado con lo observado en sujetos sanos.

I. INTRODUCCIÓN

La gota es la enfermedad reumatológica inflamatoria más prevalente, la cual se presenta en aproximadamente 4% de la población general. Se debe al depósito de cristales de urato monosódico, los cuales se forman debido a las elevadas concentraciones de ácido úrico(1). La hiperuricemia asintomática (HUA) se considera la etapa preclínica de esta enfermedad, definiéndose como niveles de ácido úrico por encima del umbral de saturación(2).

La aterosclerosis subclínica (AS) se refiere a la fase asintomática de la aterosclerosis, previo al establecimiento de enfermedades como la cardiopatía isquémica o la enfermedad vascular cerebral; es en esta etapa subclínica, donde los marcadores diagnósticos son altamente importantes, ya que nos permiten ubicar o reclasificar a los pacientes en la categoría de riesgo apropiada, con el fin de predecir y/o prevenir el desarrollo de eventos cardiovasculares y así realizar las medidas de prevención secundaria pertinentes (3,4).

Se conoce que los pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias presentan aterosclerosis acelerada, lo que conduce a enfermedad cardiovascular (ECV) prematura; en estos pacientes la aterosclerosis se relaciona con el grado de inflamación. Clásicamente se ha estudiado este proceso en artritis reumatoide (AR), sin embargo, recientemente se reconoce que los pacientes con gota pueden tener inclusive un mayor riesgo de presentar aterosclerosis que los pacientes con AR.(5–10).

Se sabe que la HUA es un factor de riesgo independiente para desarrollar gota, sin embargo, hasta hace pocos años no había suficiente evidencia para vincular la HUA con el desarrollo de aterosclerosis. Ambas condiciones (gota e HUA) se asocian a aterosclerosis, ya que, por un lado, la hiperuricemia provoca disfunción endotelial y por otro, su asociación con otras comorbilidades que conllevan a un aumento del riesgo cardiovascular (11–15).

La hiperuricemia incrementa por sí sola el riesgo de aterosclerosis hasta en un 60%. Se cree que esto se debe a que los cristales de urato activan el complejo proteico del inflammasoma NALP3 (dominios proteicos NACHT, LRR y PYD), lo que promueve la liberación de citocinas proinflamatorias que causan disfunción endotelial (16). Adicionalmente, al ser fagocitados los cristales de urato por los neutrófilos, producen especies reactivas de oxígeno por la vía Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido-Fosfato

(NAPDH) oxidasa, lo que provoca un incremento del estrés oxidativo (17), que a su vez conlleva también a disfunción endotelial, lo que finalmente resulta en aterosclerosis subclínica (16).

Por otro lado, la gota y la hiperuricemia se asocian con enfermedades que aumentan el riesgo cardiovascular, como lo son la hipertensión arterial, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus. En el caso de la diabetes mellitus tipo 2, aunque no se conocen los mecanismos exactos, se reconoce que el ácido úrico contribuye a la resistencia a la insulina, al inhibir la proliferación de las células beta de los islotes pancreáticos, lo que altera la secreción de insulina, por lo tanto, al disminuir los niveles de ácido úrico tras la administración de alopurinol, se ha observado una disminución de la resistencia a la insulina (18). Respecto a la HAS, se sabe que la hiperuricemia aumenta hasta 1.4 el riesgo de tener hipertensión (Riesgo relativo [RR] 1.4, intervalo de confianza al 95% [IC 95%] 1.2-1.6); se cree que esto se debe a que la hiperuricemia además de incrementar las especies reactivas de oxígeno, incrementa la producción de angiotensina II, por lo que a través de estos dos mecanismos incrementa el riesgo de hipertensión (19,20).

En la actualidad, existen diferentes métodos para calcular el riesgo cardiovascular además de las escalas clínicas ya conocidas (*Systematic COronary Risk Evaluation [SCORE]*, *Framingham Risk Score [FRS]* y *el Reynolds Risk Score [RRS]*), como la medición de biomarcadores séricos, y estudios de imagen, entre los que destaca el ultrasonido (USG). Este último, nos permite medir la disfunción endotelial, rigidez arterial, el grosor de la íntima media y la presencia de placas ateromatosas. Sin embargo, tanto la medición de la disfunción endotelial (dilatación mediada por flujo) como la rigidez arterial (velocidad de onda de pulso), aunque son métodos usados en la práctica clínica, tienen como desventaja que son poco reproducibles, operador dependiente y con resultados controversiales. (21–24).

La medición del grosor de la íntima media (GIM) medida por USG es un método útil para realizar el diagnóstico de aterosclerosis subclínica debido a su papel como fuerte predictor de eventos cardiovasculares. Desde el 2010 está incluido en las guías de la *American Heart Association/ American College of Cardiology (AHA/ACC)* como una herramienta para evaluar el riesgo cardiovascular en sujetos asintomáticos con riesgo cardiovascular intermedio (25–27). Convencionalmente, la medición del GIM, se lleva a cabo por el trazado manual de las interfaces entre las capas de la pared arterial.

Cabe destacar que este método requiere alta competencia, una formación adecuada y un nivel preparado de especialización en la técnica. A pesar del enfoque convencional para evaluar la íntima media carotídea, todavía hay algunos aspectos que deben ser superados, como la amplia variabilidad inter e intra-observador entre los expertos y el tiempo prolongado que se requiere para realizar las mediciones(28,29). La técnica de ultrasonido carotídeo basado en radiofrecuencia al ser un sistema automático de medida del GIM, es menos dependiente de la experiencia del operador y proporciona información adecuada, confiable y reproducible en etapas tempranas del proceso aterosclerótico.(30–32).

De esta manera, algunos especialistas clínicos han explorado su potencial aplicación en la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes reumáticos(33). En un estudio se valoró la correlación de este método y el modo B del método convencional del ultrasonido carotídeo en pacientes con diagnóstico de AR y se encontró que los resultados obtenidos guardaron una correlación interobservador adecuada independientemente del grado de experiencia del ultrasonografista(34). En otro estudio se comparó el rendimiento entre el método convencional y el automatizado basado en radiofrecuencia en 32 pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas, demostrando alta concordancia entre los dos métodos con un valor kappa=0.7(35). En otro estudio, se aplicó el método automático basado en radiofrecuencia para determinar la prevalencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con AR y artritis psoriásica. Los resultados demostraron una alta prevalencia de incremento del GIM en pacientes con AR y artritis psoriásica (66% y 67% respectivamente), no obstante la ausencia de signos clínicos de ECV evidente(36). Por lo que este método ha demostrado ser útil y reproducible como método complementario al convencional para medir el GIM.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La gota es la enfermedad reumatológica inflamatoria más prevalente. Se sabe que es un factor de riesgo independiente para ECV. No existen suficientes datos en la literatura que den una perspectiva clara de la frecuencia de la aterosclerosis subclínica en estas dos patologías, gota e HUA. Uno de los métodos más fáciles y que requieren menor entrenamiento y costo es la medición del GIM carotídeo mediante ultrasonido por radiofrecuencia ya que es una técnica automatizada. Partiendo de estos puntos surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la prevalencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con gota e HUA?

III. JUSTIFICACIÓN

En los últimos años, ha habido un creciente interés en considerar el riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes afectados por enfermedades inflamatorias autoinmunes. Esto también es apoyado por el hecho de que la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR por sus siglas en inglés) recientemente emitió recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo del riesgo cardiovascular en pacientes con AR y otras formas de artritis inflamatoria(37).

Por otro lado, se conoce que los sujetos con gota e HUA tienen riesgo de presentar ECV por el efecto deletéreo que tiene el ácido úrico en niveles altos y por su reconocida asociación con enfermedades que incrementan el riesgo cardiovascular. Sin embargo, no contamos con suficientes datos en la literatura que brinden una clara perspectiva de la frecuencia de la aterosclerosis subclínica en estas patologías microcristalinas, por lo que, el objetivo de este trabajo es determinar la prevalencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con gota e hiperuricemia asintomática(38).

La importancia de conocer el riesgo cardiovascular en una fase pre-clínica en este grupo de pacientes, evaluando los cambios en la IMT, radica en que se pueden tomar medidas preventivas para disminuir la morbimortalidad; de igual forma, mejorar el pronóstico y por consiguiente la calidad de vida.

IV. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

Los pacientes con gota o HUA sin enfermedad cardiovascular clínicamente evidente tienen una alta prevalencia de aterosclerosis subclínica determinada a través del aumento del GIM comparada con la prevalencia encontrada en los sujetos sanos.

OBJETIVOS

1. Determinar la prevalencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con gota e HUA.

- a. Determinar las diferencias en la prevalencia de aterosclerosis entre gota e HUA.
- b. Comparar el GIM con un grupo de pacientes sanos

V. PACIENTES Y MÉTODOS

DISEÑO

Tipo de diseño: Estudio Transversal y analítico.

Universo de trabajo: El estudio incluyó pacientes consecutivos que asistieron a las consultas de reumatología del Instituto Nacional de Rehabilitación-Luis Guillermo Ibarra Ibarra (INR-LGII) y del Instituto Nacional de Cardiología-Ignacio Chávez (INC-ICh), de la Ciudad de México del mes marzo de 2016 a enero de 2018.

Se seleccionaron los pacientes de acuerdo con los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años
2. Diagnóstico establecido de gota por criterios de ACR/EULAR 2015 (*American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism*) o HUA (dos mediciones de ácido úrico superiores a 6.8 mg/dL con un intervalo de tiempo mínimo de seis meses, en ausencia de signos y síntomas que sugieran la posibilidad de inflamación articular [ataque agudo de gota] (39). Se incluyeron a todos los pacientes independientemente de si se encontraban con o sin tratamiento hipouricemiante. Pacientes con consentimiento informado de participación firmado.
3. Sujetos sanos, pareados por edad y género con el grupo de HUA, con consentimiento informado de participación firmado.

Criterios de exclusión

1. Historia de enfermedad cardiovascular: infarto agudo al miocardio, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica.

2. Causas secundarias de hiperuricemia: Insuficiencia renal crónica G4 (tasa de filtrado glomerular menor a 30 ml/min/m²) (40) cáncer, infecciones crónicas (infección por virus de inmunodeficiencia humana, tuberculosis, hepatitis).
3. Embarazo.
4. Antecedente de cirugía vascular en carótidas.
5. Enfermedades reumatológicas autoinmunes: lupus eritematoso sistémico, AR, esclerosis sistémica, miopatía inflamatoria, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, síndrome de Sjögren.
6. Sujetos sanos con determinación de ácido úrico ≥ 6.8 mg/dL.

Cálculo de tamaño de muestra

Considerando que se estima que el 3% de la población mexicana tiene gota y que en algunos estudios se ha visto hasta una prevalencia del 45% de GIM aumentado en estos pacientes(12), y considerando que en el estudio de Çukurova et al(13), se observó una prevalencia de AS hasta el 29.1% en los pacientes con gota, comparado con el 8.8% en los pacientes con HUA, se debe seleccionar una muestra con al menos **70 individuos por grupo** para poder estimar si la proporción del grupo 1 es distinta de la proporción del grupo 2 con un error aceptado de 10% y un nivel de confianza del 95% (41,42).

Muestreo

No probabilístico, consecutivo. Pacientes de la consulta externa de reumatología de ambos institutos eran referidos al departamento de Ultrasonido Musculo-esquelético del INR-LGII donde eran evaluados. Los sujetos sanos, eran individuos que acudían a la consulta externa del INR-LGII por otras causas y fueron reclutados mediante carteles.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue realizado utilizando el programa SPSSv21 (IBM, Armeq, New York, United States). Se realizaron pruebas de normalidad a las variables cuantitativas continuas mediante las pruebas de Kolmogórov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Posteriormente se realizó estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con la distribución de cada una de las variables, con media, mediana, desviación estándar, rango intercuartil para las variables continuas, mientras que las variables categóricas fueron expresadas como proporciones. Se realizó la prueba de chi cuadrada para comparar la distribución entre los grupos del valor del GIM. Los valores de p menores a 0.05 fueron considerados como estadísticamente significativos. Se

realizó un análisis de regresión logística (con un modelo general y un modelo para cada patología) para demostrar la asociación entre los hallazgos por ultrasonido (GIM) y las variables a relacionar (diabetes, hipertensión, dislipidemia, sexo, edad).

DESCRIPCIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS

Como parte inicial del estudio, los pacientes que acudieron de forma consecutiva a la consulta externa de ambos institutos y que aceptaron participar acudieron al departamento de Ultrasonido Musculoesquelético del INR-LGII, donde se les realizó un examen clínico destinado a registrar sus datos demográficos, tales como: edad, sexo, duración de la enfermedad, antecedente factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, sedentarismo, comorbilidades, tratamiento farmacológico habitual). Los individuos fueron divididos en dos grupos; el grupo 1, pacientes con diagnóstico establecido de gota; en el grupo 2 se incluyeron los pacientes con diagnóstico de HUA. Se incluyó un grupo control de sujetos sanos (grupo 3), en el que los individuos fueron pareados por edad y género con el grupo de HUA, estos individuos eran sujetos sanos que acudían a la consulta externa del INR-LGII y fueron reclutados mediante carteles.

Además, tanto los sujetos con HUA como los controles sanos se sometieron a una evaluación detallada, incluyendo: historia clínica y examen musculoesquelético. Se les solicitó recordar si algún síntoma músculo-esquelético (dolor o inflamación) se había presentado en el pasado. Un experto clínico, reumatólogo, registró la presencia de inflamación y sensibilidad provocado por la presión, la movilización y la contracción contra la resistencia, con el objeto de confirmar la ausencia de afección musculoesquelética y articular.

Se consignó la información más reciente del expediente clínico sobre los siguientes parámetros analíticos: proteína C reactiva (PCR), colesterol total, creatinina y ácido úrico (Figura 1, Tabla 1 y 2).

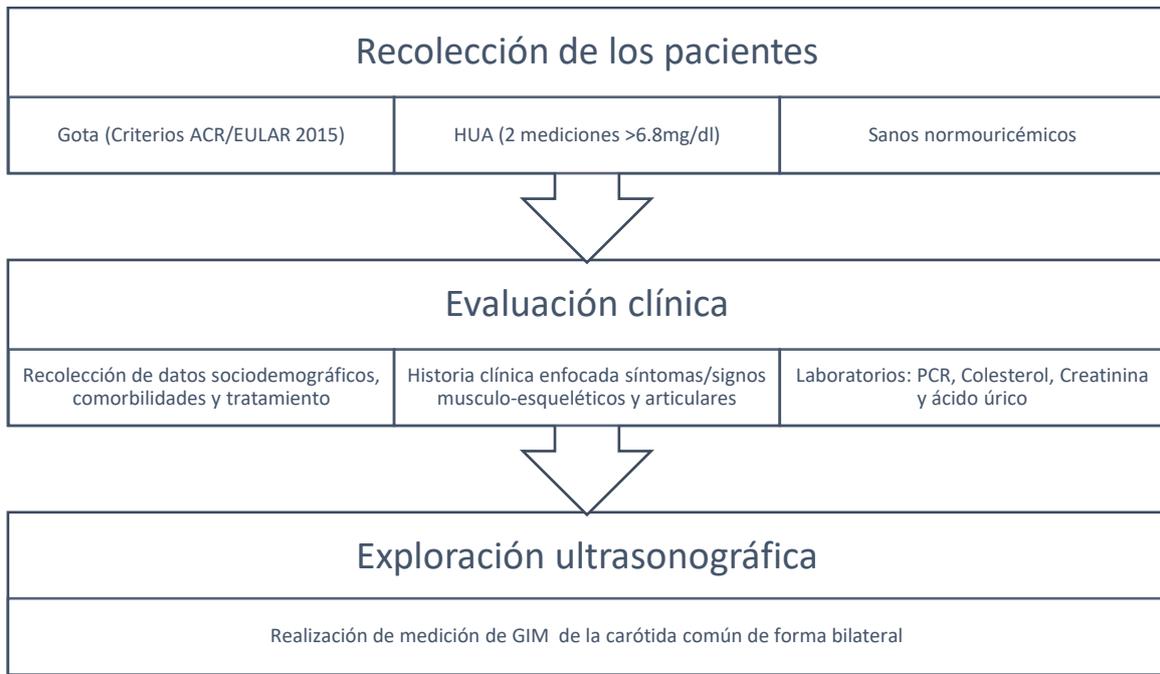


Figura 1. Diagrama de flujo de los procedimientos

Variable	Tipo	Escala	Unidad de Medida
Edad	Cuantitativo	Discreto	. Años
Sexo	Cualitativo	Dicotómica	. Hombre . Mujer
Tabaquismo	Cualitativo	Ordinal	. Nunca . Previo . Actual
Hipertensión arterial sistémica	Cualitativo	Dicotómica	. Sí . No
Diabetes mellitus	Cualitativo	Dicotómica	. Sí . No
Dislipidemia	Cualitativo	Dicotómica	. Sí . No
Gota	Cualitativo	Dicotómica	. Sí . No
Hiperuricemia asintomática	Cualitativo	Dicotómica	. Sí . No
Uso crónico de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	Cualitativo	Dicotómica	. Sí . No
Uso crónico de antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA)	Cualitativo	Dicotómica	. Sí . No
Uso crónico de beta-bloqueadores	Cualitativo	Dicotómica	. Sí . No
Uso crónico de diuréticos de asa	Cualitativo	Dicotómica	. Sí . No

Uso crónico de diuréticos tiacídicos	Cualitativo	Dicotómica	. Sí . No
Uso crónico de Antagonistas de la aldosterona (ALD)	Cualitativo	Dicotómica	. Sí . No
Uso crónico de estatinas	Cualitativo	Dicotómica	. Sí . No
Uso crónico de fibratos	Cualitativo	Dicotómica	. Sí . No
Uso crónico de ácido acetilsalicílico	Cualitativo	Dicotómica	. Sí . No
Uso crónico de hipoglucemiantes orales	Cualitativo	Dicotómica	. Sí . No
Uso crónico de insulina	Cualitativo	Dicotómica	. Sí . No
Uso crónico de glucocorticoides	Cualitativo	Dicotómica	. Sí . No
Tensión arterial sistólica	Cuantitativo	Continua	. mm/Hg
Tensión arterial diastólica	Cuantitativo	Continua	. mm/Hg
Proteína C reactiva	Cuantitativo	continua	. U/mL
Colesterol total	Cuantitativo	Continua	. mg/dL
Glucosa sérica en ayuno	Cuantitativo	Continua	. mg/dL
Creatinina sérica	Cuantitativo	Continua	. mg/dL
Ácido Úrico	Cuantitativo	Continua	. mg/dL

Tabla 1. Descripción de las variables de estudio y sus escalas de medición

Tabla 2. Definiciones operativas

Variable	Definición	Tipo de variable
Tabaquismo (43)	<p>Tabaquismo activo: Es aquel en el que la persona ha fumado por lo menos un cigarrillo en los últimos 6 meses.</p> <p>Historia de tabaquismo: Se refiere a aquel, en el que las personas fumadoras se han mantenido en abstinencia al menos por los últimos 6 meses.</p> <p>Tabaquismo negativo: Se refiere a aquel en el que las personas nunca han fumado o han fumado menos de 100 cigarrillos en toda su vida.</p>	Independiente
Hipertensión arterial sistémica(44)	<p>Pacientes con presión arterial sistólica ≥ 140mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg.</p> <p>Pacientes que consumen medicamentos antihipertensivos, independientemente de la presión arterial que tengan.</p>	Independiente
Diabetes mellitus(45)	Pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia (poliuria,	Independiente

	polydipsia, polifagia, pérdida de peso, visión borrosa) y una glucosa al azar con un valor de ≥ 200 mg/dL. En pacientes asintomáticos, se requieren dos determinaciones, con los siguientes resultados: Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL, Glucosa a las 2 horas ≥ 200 mg/dL en una curva de tolerancia a la glucosa o Hemoglobina glucosilada A1C $\geq 6.5\%$.	
Dislipidemia(46)	Niveles plasmáticos elevados de triglicéridos, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), o niveles altos de colesterol total o lipoproteínas de baja densidad (LDL-C)	Independiente
Gota(39)	Pacientes que cumplieran con los criterios de ACR/EULAR 2015	Independiente
HUA(47)	Pacientes con dos determinaciones de SUA >6.8 mg/dL, con un intervalo de tiempo mínimo de seis meses, en ausencia de signos y síntomas que sugieran la posibilidad de inflamación articular [ataque agudo de gota]	Independiente
AS (48)	GIM >0.9 mm	Dependiente

Exploración ultrasonográfica

La evaluación del GIM, se llevó a cabo de forma bilateral por un reumatólogo experto, cegado a la información clínica y analítica. Se utilizó un equipo Esaote MyLab™25 (Esaote SPA- Genoa- Italy), equipado con un transductor lineal multifrecuencia, 4-13 MHz, (LA533, Esaote, Genoa-Italy) con una huella de 3 centímetros y un software RF-QIMT automatizado (Esaote SPA- Genoa- Italy). Profundidad de enfoque (30-40 mm), velocidad de cuadro (> 15 -25 Hz) y ajustes de ganancia individualizados de manera óptima para facilitar la detección de bordes.

Con el paciente en posición de decúbito supino, extensión cervical y rotación contralateral, se valoraron ambas arterias carótidas comunes, a 1 cm de su bifurcación, en cortes longitudinales de un segmento vascular recto de 10 mm de longitud y libre de placas ateromatosas. La medición se realizó en la pared arterial posterior utilizando el software de radiofrecuencia RF-QIMT automatizado.

Tomamos en cuenta un punto de corte $>0.9\text{mm}$ que es el valor normal máximo mencionado en las guías europeas para evaluación del riesgo cardiovascular del 2016(48), además, la técnica de adquisición de imágenes se basó en el consenso de Mannheim, el cual busca estandarizar la técnica de medición (7,49–52).

14. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, investigación con riesgo mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado (Anexo 1).

El protocolo fue aprobado por la Comisión de Investigación y de Ética del INR-LGII, se anexa hoja de aprobación (Anexo 2).

VI. RESULTADOS

Características generales

Se incluyeron un total de 335 individuos: 98 (29.2%) en el grupo 1, 132 (39.4%) en el grupo 2 y 105 (31.3%) en el grupo 3. La edad promedio de los sujetos de estudio fue de 49.7 ± 8.3 años, la mayor parte de los sujetos fueron hombres Dentro de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, la mayor parte de los pacientes fumaban en los 3 grupos, menos de un tercio de los pacientes tenía alguna comorbilidad como HAS, DM o dislipidemia, encontrando diferencias significativas únicamente en ésta última, ya que casi el doble de los pacientes con gota tenía dislipidemia comparado con los pacientes con HUA. El resto de las características basales se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Características generales (n=335)

	Controles (n=98)		Gota (n=132)		HUA (n=105)		p
	M	SD	M	SD	M	SD	
Edad (años)	49.7	7.4	49.3	8.7	50.4	8.7	0.58
Diagnóstico (años)	-	-	6.48	7.06	4.84	2.4	0.013*
Ácido Úrico (mg/dL)	6.1	0.6	6.6	1.5	8.5	1.1	<0.001 <0.001*
Colesterol (mg/dL)	-	-	189	24.0	181.4	29.5	0.045*
PCR (mg/dL)	-	-	1.07	1.16	5.48	4.1	0.048*
GIM	0.70	0.08	0.79	0.16	0.79	0.15	<0.001 0.968*
	Control (n=98)		Gota (n=132)		HUA (n=105)		p
	n (%)		n (%)		n (%)		
Sexo masculino	68 (69.4)		132 (100)		75 (71.4)		<0.001
HAS	NA		26 (19.7)		23 (21.9)		0.62*
DM	NA		16 (12.2)		8 (7.6)		0.29*
Dislipidemia	NA		31(23.5)		14(13.3)		0.03*
Nefrolitiasis	NA		2 (1.5)		1 (0.9)		0.70*
Diuréticos	NA		8 (6.1)		9 (8.6)		0.55*
ARA 2	NA		5 (3.8)		2 (1.90)		0.39*
IECA	NA		10 (7.6)		10 (9.5)		0.29*
Beta Bloqueador	NA		9 (6.8)		7 (6.7)		0.96*
Estatinas	NA		14 (10.6)		15 (14.2)		0.39*
Fibratos	NA		10 (7.6)		7 (6.7)		0.79*
Alopurinol	NA		110 (83.3)		27 (25.7)		<0.001*
Febuxostat	NA		8 (6.1)		0 (0)		0.01*
ASA (dosis baja)	NA		8 (6.1)		4 (3.8)		0.43*
Historia de tabaquismo	22 (22.2)		28 (21.2)		26 (24.8)		0.80
Tabaquismo activo	45 (45.9)		89 (67.4)		67 (63.8)		0.64
M (media), SD (desviación estándar) HAS= Hipertensión arterial sistémica, DM= Diabetes Mellitus, ARA 2= Antagonista de los receptores de angiotensina II, IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ASA= Ácido acetilsalicílico. NA= No aplica. * = Diferencias únicamente entre grupos de gota e HUA.							

Grosor de la íntima media

Los pacientes con gota e HUA mostraron un GIM más elevado (media) comparado con los controles sanos (Figura 2). Posteriormente, de acuerdo con el punto de corte previamente mencionado (≤ 0.9 mm), se encontró una prevalencia de GIM aumentado de 46.2% (61/132) y 42.7% (45/105), en los sujetos con gota e HUA, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre estos 2 grupos ($p=0.61$) (Tabla 4).

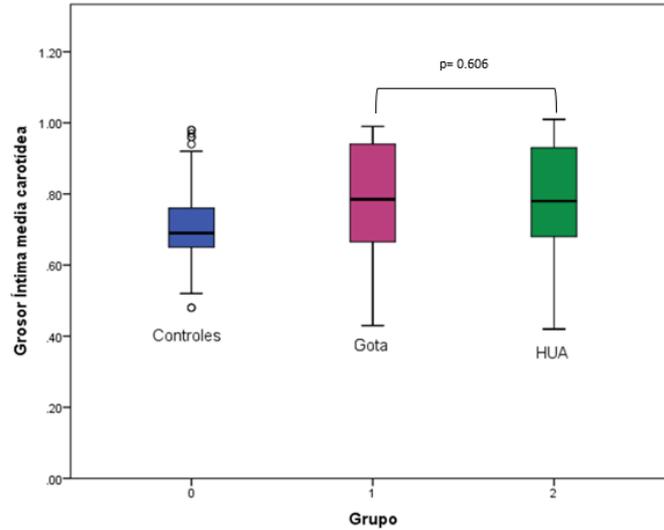


Figura 2. Valor medio de la íntima media

Tabla 4. Análisis de la frecuencia de individuos con y sin aumento del GIM por grupo

	Diagnóstico			
Íntima Media	Control(n=98)	Gota (n= 132)	HUA (n=105)	p
≤0.9 mm	89 (90.8)	71(53.8)	60 (57.1)	<0.001
> 0.9 mm	9 (9.1)	61 (46.2)	45 (42.9)	0.61*

* = Diferencias únicamente entre grupos de gota e HUA.

Se encontraron diferencias significativas en el valor de ácido úrico en los pacientes con HUA que presentaban un aumento del GIM comparado con aquellos con un GIM normal ($8.2 \text{ mg/dl} \pm 1.1$, vs 8.9 ± 1.2 , $p= 0.02$). En el resto de los grupos no se encontraron diferencias. (Figura 3).

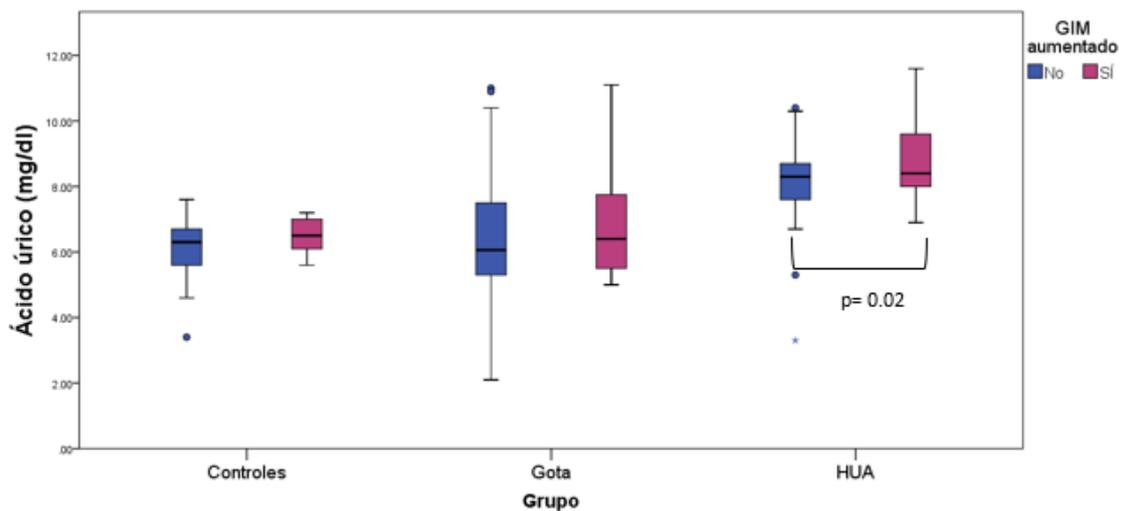


Figura 3 Niveles de ácido úrico

Análisis multivariado

Análisis multivariado: modelo general

Se realizó un análisis bivariado en general con cada una de las variables independientes de interés (edad, sexo, grupo, comorbilidades y fármacos); se consideraron significativas todas aquellas variables con un valor de $p \leq 0.25$ (Tabla 5).

Tabla 5. Análisis bivariado

Variable	OR	IC 95%	P
Edad	0.98	0.95-1.07	0.14
Sexo masculino	1.9	0.99-3.62	0.05
Gota	8.6	3.99-18.48	<0.001
HUA	7.5	3.41-16.47	<0.001
Tabaquismo activo	3.5	1.67-7.28	0.001
Historia de tabaquismo	1.7	0.73-4.01	0.21
Hipertensión	1.03	0.54-1.97	0.93
Diabetes	1.7	0.73-3.91	0.22
Dislipidemia	1.1	0.55-2.06	0.84
Estatinas	0.8	0.36-1.94	0.71
ASA	0.96	0.28-3.26	0.95
Alopurinol	1.93	1.22-3.05	0.005
Febuxostat	0.86	0.20-3.68	0.84

Se realizaron varios modelos de regresión logística, en los que se incluyeron las variables sexo, grupo, tabaquismo, DM y uso de alopurinol, de acuerdo con los resultados obtenidos en el análisis bivariado. Se realizó primero un modelo saturado, en el que se incluyeron todas las variables (Tabla 6), con una prueba de ómnibus significativa ($p < 0.001$). Posteriormente, se realizó un modelo final mediante un método de atrás hacia delante de Wald (Tabla 7), se realizaron 4 pasos concluyendo con un modelo en el que únicamente se dejaron las variables tabaquismo y grupo al que pertenecían, obteniendo una prueba de ómnibus significativa ($p < 0.001$), con un

porcentaje global de adecuada clasificación de 68.5%; finalmente se realizó una prueba de bondad de ajuste del modelo de Hosmer y Lemeshow con una $p=0.071$.

Tabla 6. Regresión logística (Modelo saturado)

Variable	OR	IC 95%	p
Sexo masculino	1.3	0.62-2.85	0.47
Gota	9.2	3.44-24.29	<0.001
HUA	7.3	3.22-16.57	<0.001
Tabaquismo activo	2.3	1.06-5.09	0.03
Historia de tabaquismo	1.2	0.47-2.91	0.72
Diabetes mellitus	1.1	0.45-2.59	0.86
Uso de alopurinol	0.7	0.37-1.39	0.32

Tabla 7. Regresión logística (Modelo final)

Variable	OR	IC 95%	P
Gota	7.6	3.5-16.5	<0.001
HUA	6.8	3.1-15.1	<0.001
Tabaquismo activo	2.4	1.1-5.2	0.03
Historia de tabaquismo	1.2	0.5-2.9	0.69

Se encontró que el tabaquismo activo tenía un OR 2.4 (IC 95% 1.1-5.2) $p < 0.0001$ para presentar aumento de GIM. No se encontraron valores estadísticamente significativos para el aumento de la GIM con otras variables como DM, HAS o dislipidemia (Ver Tabla 6). Respecto al diagnóstico, la gota representó un riesgo ligeramente mayor para presentar un aumento del GIM comparado con HUA (OR 7.6 IC 95% 3.5-16.5 $p < 0.001$ vs OR 6.8 IC 95% 3.1-15.1 $p < 0.001$).

Análisis multivariado por diagnóstico (gota e HUA)

Finalmente, se realizó un análisis bivariado para cada grupo de interés (gota e HUA) con cada una de las variables independientes de interés (edad, sexo, grupo, comorbilidades y fármacos); se consideraron significativas todas aquellas variables con un valor de $p \leq 0.25$ (Tabla 8).

Tabla 8. Análisis bivariado

Grupo	Variable	OR	IC 95%	p
GOTA	Edad	0.98	0.94-1.02	0.38
	Tiempo de diagnóstico	0.8	0.67-0.89	0.001
	Niveles ácido úrico	1.1	0.91-1.41	0.25
	Tabaquismo activo	4.9	1.29-18.54	0.02
	Historia de tabaquismo	1.9	0.42-8.43	0.40
	Hipertensión	0.5	0.20-1.31	0.17
	Diabetes	0.6	0.23-1.85	0.46
	Dislipidemia	0.7	0.29-1.52	0.34
	Estatinas	0.6	0.194-1.94	0.40
	ASA	0.4	0.07-1.89	0.23
	Alopurinol	1.03	0.41-2.6	0.94
	PCR	0.7	0.49-1.16	0.21
HUA	Sexo masculino	1.4	0.6-3.42	0.41
	Edad	0.97	0.98-1.02	0.24
	Tiempo de diagnóstico	0.95	0.81-1.12	0.57
	Tabaquismo activo	5.2	1.05-25.31	0.04
	Historia de tabaquismo	2.6	0.47-14.78	0.26
	Hipertensión	0.7	0.27-1.87	0.49
	Diabetes	2.4	0.53-10.51	0.25
	Dislipidemia	0.5	0.14-1.67	0.25
	Estatinas	0.4	0.13-1.47	0.18
	ASA	1.3	0.18-9.96	0.77
	Alopurinol	0.5	0.18-1.19	0.11

Se realizó primero un modelo saturado para cada grupo (gota e HUA) en el que se incluyeron todas las variables (Tabla 9). Posteriormente, se realizó un modelo final para cada grupo, mediante un método de atrás hacia delante de Wald (Tabla 10). En el grupo de gota se realizaron 4 pasos, concluyendo con un modelo en el que únicamente se dejaron las variables tabaquismo activo, tiempo de evolución y niveles de ácido úrico con un porcentaje global de adecuada clasificación de 72%; finalmente se realizó una prueba de bondad de ajuste del modelo de Hosmer y Lemeshow con una $p=0.39$. En el grupo de HUA se realizaron 6 pasos, concluyendo con un modelo en el que únicamente

se dejaron las variables tabaquismo activo, diabetes y niveles de ácido úrico, con un porcentaje global de adecuada clasificación de 60.2% y una prueba de bondad de ajuste del modelo de Hosmer y Lemeshow con una $p=0.15$.

Tabla 9. Regresión logística (Modelo saturado)

Grupo	Variable	OR	IC 95%	p
Gota	Tiempo de diagnóstico	0.8	0.7-0.9	0.003
	Tabaquismo activo	3.9	1.4-7.5	0.01
	Historia de tabaquismo	1.7	0.2-13.7	0.62
	Hipertensión	0.7	0.2-2.3	0.58
	Niveles de ácido úrico	1.4	1.03-1.8	0.03
	Uso de aspirina	0.3	0.04-1.82	0.17
	Ácido úrico	4.1	1.4-12.2	0.01
	PCR	0.7	0.4-1.1	0.13
	Edad	0.98	0.9-1.03	0.46
	Tabaquismo activo	5.1	1.01-26.2	0.05
	Historia de tabaquismo	2.6	0.4-15.2	0.30
	Diabetes	4.5	0.7-27.4	0.10
	Dislipidemia	0.9	0.2-4.9	0.93
	Estatinas	0.4	0.1-2.2	0.30
	Alopurinol	0.4	0.2-1.1	0.08

Tabla 10. Regresión logística (Modelo final)

Grupo	Variable	OR	IC 95%	p
GOTA	Tabaquismo activo	3.0	1.2-7.5	0.02
	Tiempo de evolución	0.8	0.7-0.9	0.01
	Niveles de ácido úrico	1.3	1.01-5.89	0.05
HUA	Diabetes	4.5	0.7-27.1	0.10
	Niveles de ácido úrico	1.7	1.1-2.5	0.01
	Tabaquismo activo	2.4	1.01-5.98	0.05

En el modelo multivariado, para ambos grupos el tabaquismo activo fue el factor de riesgo más asociado con la presencia de AS, con un OR 3 (IC 95% 1.2-7.5, $p=0.02$) y OR 2.4 (IC 95% 1.01-5.98, $p=0.05$), para el grupo de gota e HUA, respectivamente. En el caso del grupo de sujetos con HUA, la diabetes mostró una tendencia como factor de riesgo, sin embargo, no fue estadísticamente significativa, el resto de las comorbilidades no tuvieron un impacto agregado (Tabla 10).

VII. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio demuestran una elevada frecuencia de aterosclerosis subclínica en individuos con gota e HUA con una prevalencia del 46.2% y 42.8% respectivamente al ser evaluados a través del GIM carotídeo. Esta frecuencia contrasta con la encontrada en el grupo control compuesto por individuos sanos normouricémicos (9.1%).

La prevalencia encontrada de aterosclerosis subclínica en los pacientes con gota, fue similar a lo reportado en estudios previos, sin embargo, con respecto al grupo de sujetos con HUA, cabe destacar que únicamente se había reportado el efecto de la hiperuricemia en el GIM en dos estudios en los que únicamente se mencionaba que la medición del GIM era mayor en el grupo de pacientes con gota. Aunque, en estudios en los que se evaluó la presencia de placas ateromatosas o Score de calcio, la prevalencia fue mucho menor de AS fue menor en los pacientes con HUA comparados con los de gota, la cual variaba entre el 8.8% hasta el 29.5% dependiendo del estudio (13–15).

Se han propuesto varios mecanismos posibles a través de los cuales el ácido úrico podría ser responsable de la enfermedad vascular. Johnson et al(53,54) han demostrado, en una serie de experimentos con animales, que las elevaciones moderadas de ácido úrico sérico pueden producir daños glomérulo-tubulares sutiles que, a su vez, activan el sistema renina-angiotensina y elevan la presión arterial, todo lo cual revirtió al eliminar el estímulo hiperuricémico. También se ha demostrado que la hiperuricemia produce constricción renovascular y se correlaciona con la actividad del sistema renina-angiotensina(55,56). Otros estudios han señalado que la hiperuricemia crónica desempeña un papel en la disfunción endotelial, producida directamente por un aumento de la concentración sérica de ácido úrico o mediante la actividad de la xantina oxidasa. El ácido úrico y la xantina oxidasa son abundantes en las placas ateroscleróticas(57,58). El estrés oxidativo provocado por la generación de radicales libres de oxígeno, que reduce la disponibilidad de óxido nítrico, disminuye la relajación vascular regulada por el endotelio. Los radicales libres que se producen en presencia de hiperuricemia también estimulan peroxidación lipídica, que podría ser responsable del aumento del grosor íntima-media de la carótida. Otros mecanismos potenciales por los cuales la hiperuricemia y / o la actividad elevada de la xantina oxidasa pueden producir daño vascular incluyen un aumento de la adhesividad plaquetaria, la proliferación de las células musculares lisas y la estimulación de las respuestas inflamatorias(59,60). En resumen, se ha demostrado una variedad de mecanismos

asociados con la hiperuricemia crónica que podrían contribuir a la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

En este estudio, demostramos que los niveles de ácido úrico se correlacionan con un incremento en el GIM en el grupo de HUA y por ende con la presencia de aterosclerosis subclínica. Este aspecto, es importante desde el punto de vista de intervención terapéutica preventiva, ya que en la actualidad persiste la controversia de ofrecer o no tratamiento hipouricemiante a estos individuos, ya que la HUA se sigue considerando como la etapa preclínica de la gota. Sin embargo, en estudios ultrasonográficos se ha demostrado que existen depósitos tisulares de ácido úrico en estos sujetos, sobre todo en los tendones y con menor frecuencia en el cartílago articular; aunado a esto, existe cada vez más evidencia de que la HUA ya es un factor de riesgo cardiovascular independiente, debido a que estos sujetos tienen citocinas proinflamatorias y marcadores de activación vascular elevados por lo que existe de hecho, un proceso aterosclerótico acelerado en estos sujetos(61–65).

En este estudio observamos que los factores de riesgo independientes para desarrollar un aumento en el GIM, en los dos grupos de estudio, fueron el tabaquismo activo y el nivel de ácido úrico en los dos grupos de estudio. La presencia de otras comorbilidades como DM, HAS o dislipidemia (hipercolesterolemia), a pesar de que en la literatura se sabe que son factores de riesgo cardiovascular no tuvieron un impacto agregado en nuestros pacientes, esto probablemente se debe al escaso número de nuestros pacientes con estas comorbilidades. Además, en nuestros modelos multivariados, a pesar de que incluyen los principales factores de riesgo, estas condiciones no explican del todo la presencia de AS en nuestros pacientes por lo que aún falta estudiar más estos factores en estos sujetos(38).

Nuestro grupo, en un estudio observacional evaluó la asociación de hiperuricemia crónica con una amplia variedad de marcadores inflamatorios solubles, así como con lesiones sugestivas de depósitos de urato en los tejidos articulares (tendones, membrana sinovial, cartílago articular). Los resultados sugirieron que un estado inflamatorio marcado por niveles altos de interleucina 6, interleucina 8 y del microRNA miR-155, así como algunos hallazgos de ultrasonido que sugieren gota, están presentes en individuos asintomáticos con hiperuricemia crónica(61). Los resultados de este estudio, se suman a las evidencias previamente acumuladas que favorecen la intervención terapéutica temprana y oportuna (61–65), en etapas subclínicas de la hiperuricemia y la aterosclerosis subclínica.

Los pacientes con gota/HUA presentan un riesgo cardiovascular elevado, tanto por su asociación con otras comorbilidades que aumentan el riesgo cardiovascular (DM2/HAS/dislipidemia), como por los niveles elevados de ácido úrico. En algunos estudios se ha reportado que la hiperuricemia es un factor independiente de riesgo cardiovascular, incluso proporcionando un riesgo equivalente para el riesgo de EVC que la DM2 (11,66–69). Otros estudios se ha vinculado a la hiperuricemia con el desarrollo de HAS/DM2 a 5 años (70).

Nuestros resultados concuerdan con lo reportado por Çukurova S et al en 2012 (13), en un estudio en el que se realizó también la medición de GIM en pacientes con gota/HUA y en pacientes con AR, encontraron que los pacientes con gota presentaban un valor mayor de GIM comparado con el resto de los grupos. En nuestro estudio ambos grupos de pacientes presentaron un valor similar de GIM; a pesar de que nuestros pacientes con gota tenían un menor tiempo de evolución del padecimiento microcristalino y eran más jóvenes, presentaron una prevalencia similar de GIM aumentado, comparado con este estudio, por lo que esto probablemente refleja las condiciones propias de la población mexicana.

Ya se ha demostrado ampliamente en otros estudios que el grosor de la íntima media carotídea es un buen predictor de EVC (EVC/AIT, IAM/angina/muerte súbita), sin embargo, se ha visto en algunas revisiones sistemáticas que en población general no confiere un beneficio añadido a la evaluación mediante las escalas clásicas para evaluar el riesgo cardiovascular (71,72). Esto no sucede en los pacientes con alguna patología reumatológica, debido en gran medida que las escalas no consideran el riesgo aumentado de estos pacientes, por lo que en múltiples estudios se ha visto su utilidad como un método para evaluar el riesgo cardiovascular y para reclasificar a los pacientes con riesgo cardiovascular intermedio obtenido por escalas clínicas (69,73).

Nuestro estudio presenta varias limitaciones, en primer lugar, los pacientes fueron recolectados a través de carteles-invitación y en la consulta externa de reumatología de dos institutos nacionales de salud, INR y el INCICH lo que podría implicar sesgo de selección y por lo tanto reflejar las pocas comorbilidades que tienen nuestra muestra comparado con lo reportado en la literatura a nivel mundial (68). Ambos grupos de sujetos, gota e hiperuricemia asintomática eran pacientes con menos de 10 años de diagnóstico, por lo que la mayoría tenía una gota no tofácea, lo que tal vez representa una menor gravedad y menor tiempo de evolución de la enfermedad microcristalina. Este hecho es importante porque podría ser una explicación a que no encontráramos

diferencias significativas entre la prevalencia de aumento del GIM entre los pacientes con gota e HUA. Asimismo, la mayoría de nuestros pacientes en el grupo de gota estaban recibiendo tratamiento hipouricemiante, lo que es importante pues se conoce que la intervención terapéutica con agentes hipouricemiantes como el alopurinol reduce el GIM y el riesgo cardiovascular en general(18,74–77). Por otro lado, nuestro estudio es transversal y no ofrece un seguimiento clínico a estos pacientes que confirme el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con gota e HUA. Una limitación más es que no consideramos la presencia de placas ateroscleróticas para ajustar la presencia de aterosclerosis subclínica, sino que solo nos enfocamos en la medición del GIM. Finalmente, nuestros sujetos sanos sólo contaban con determinación de ácido úrico, no contamos con datos antropométricos como IMC por lo desconocemos la incidencia de sobrepeso y obesidad de los sujetos de estudio.

Nuestro estudio también tiene fortalezas; primero, se incluyeron sujetos con HUA, los cuales habían sido pobremente estudiados, y en los que encontramos una prevalencia similar de aterosclerosis subclínica comparado con los pacientes con gota. Otra de las fortalezas del estudio fue el método de radiofrecuencia que utilizamos para determinar el GIM, lo que permitió que la medida fuera automatizada, con menor variabilidad y menos operador-dependencia.

La presencia de sinovitis y signos ultrasonográficos sugestivos de la existencia de nucleación de cristales de urato monosódico subclínica y depósitos microcristalinos, aunados a la presencia de un estado inflamatorio marcado por niveles altos de IL-6, IL-8 y miR-155, se suman a los resultados de este estudio que demuestra un incremento en el GIM en individuos asintomáticos con hiperuricemia crónica, lo cual desafía el supuesto de que la HUA es una entidad inocua y nos invita a proponer una reclasificación a los sujetos de "individuos asintomáticos con hiperuricemia" a "pacientes con gota asintomática", a quienes se debe considerar como candidatos para la terapia con medicamentos que reducen los niveles séricos de ácido úrico y de esta manera prevenir el daño morfoestructural, el estado inflamatorio y la aterosclerosis temprana asociado a los niveles elevados de urato monosódico.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio demostró que los pacientes con gota e HUA tiene un aumento del GIM, con una prevalencia casi del 50% para ambos grupos, sin diferencias significativas entre estos dos grupos.

VIII. REFERENCIAS

1. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016;388(10055):2039–52.
2. Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, Kuwabara M, Merriman TR, Grainger R, et al. Gout, Hyperuricemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions for disease elements in gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2018;0–3. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.23607>
3. Aterosclerosis subclínica : definición, importancia pronóstica y detección imaginológica Subclinical atherosclerosis : Definition , prognostic significance and imaginologic detection. *Av Cardiol*. 2014;34(Supl 2):S36–S43. Capítulo 3.
4. Patrìtti JP, Deferrari A, Patrìtti J. Riesgo cardiovascular. *Arch Med Interna*. 2009;1:3–10.
5. Vaudo G, Bocci EB, Shoenfeld Y, Schillaci G, Wu R, Del Papa N, et al. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren’s syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005;52(12):3890–7.
6. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA OM. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1976;60(2):221–5.
7. Cobb S, Anderson F, Bauer W. Length of Life and Cause of Death in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* [Internet]. 1953 Oct 12 [cited 2017 Aug 27];249(14):553–6. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM195310012491402>
8. Hesselstrand R, Scheja A, Åkesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:682–6.
9. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: Mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J*. 2015;36(8):482–9.
10. Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Tasso M, Peluso R, Di Minno MND. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies. *Thromb Haemost* [Internet]. 2015;113(5):916–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1160/TH14-11-0921>
11. Singh JA, Ramachandaran R, Yu S, Yang S, Xie F, Yun H, et al. Is gout a risk equivalent to diabetes for stroke and myocardial infarction? A retrospective

- claims database study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2017;19(1):228. Available from: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-017-1427-5>
12. Andres M, Bernal JA, Sivera F, Quilis N, Carmona L, Vela P, et al. Cardiovascular risk of patients with gout seen at rheumatology clinics following a structured assessment. *Ann Rheum Dis*. 2017;1–6.
 13. Çukurova S, Pamuk ÖN, Ünlü E, Pamuk GE, Çakir N. Subclinical atherosclerosis in gouty arthritis patients: A comparative study. *Rheumatol Int*. 2012;32(6):1769–73.
 14. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, Dabbous O. Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis--data from a prospective observational cohort study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2011;13(2):R66. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3132061&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 15. Gancheva R, Kundurdjiev A, Ivanova M, Kundurzhiev T, Kolarov Z. Evaluation of cardiovascular risk in stages of gout by a complex multimodal ultrasonography. *Rheumatol Int*. 2017;37(1):121–30.
 16. Kushiyama A, Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamotoya T, Mori K, Ueda K, et al. Role of uric acid metabolism-related inflammation in the pathogenesis of metabolic syndrome components such as atherosclerosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:8603164.
 17. Rada B. Neutrophil Extracellular Traps and Microcrystals. *J Immunol Res*. 2017;2017:1–7.
 18. Takir M, Kostek O, Ozkok A, Elcioglu OC, Bakan A, Erek A, et al. Lowering uric acid with allopurinol improves insulin resistance and systemic inflammation in asymptomatic hyperuricemia. *J Investig Med* [Internet]. 2015;63(8):924–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607152762%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1097/JIM.0000000000000242>
 19. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens* [Internet]. 2015;33(9):1729–41. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004872-201509000->

00003%5Cnpapers3://publication/doi/10.1097/HJH.0000000000000701

20. Mallat SG, Al Kattar S, Tanios BY, Jurjus A. Hyperuricemia, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: an Emerging Association. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2016;18(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-016-0684-z>
21. Liu H, Wang H. Early detection system of vascular disease and its application prospect. *Biomed Res Int*. 2016;2016.
22. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: A systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013;168(1):344–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.047>
23. Yeboah J, Burke GL, Crouse JR, Herrington DM. Relationship Between Brachial Flow - Mediated Dilation and Carotid Intima- Media Thickness in an Elderly Cohort: The Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis* [Internet]. 2008 Apr 4;197(2):840–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4115586/>
24. Arrebola-Moreno AL, Laclaustra M, Kaski JC. Evaluación no invasiva de la función endotelial en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(1):80–90.
25. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Matsumoto M. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* [Internet]. 2016;23(1):18–31. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jat/advpub/0/advpub_31989/_article%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26460381
26. Bots ML, Evans GW, Tegeler CH, Meijer R. Carotid Intima-media Thickness Measurements: Relations with Atherosclerosis, Risk of Cardiovascular Disease and Application in Randomized Controlled Trials. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(2):215–26.
27. Carotti M, Salaffi F, Mangiacotti M, Cerioni A, Giuseppetti GM, Grassi W. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: the role of high-resolution B mode ultrasound in the measurement of the arterial intima-media thickness. *Reumatismo*. 2007;59(1):38–49.
28. Nair SB, Malik R, Khattar RS. Carotid intima-media thickness: ultrasound measurement, prognostic value and role in clinical practice. *Postgrad Med J* [Internet]. 2012;88(1046):694–9. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22761324>

29. Simon A, Gariépy J, Chironi G, Megnien J-L. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* [Internet]. 2002;20(2):159–69. Available from: http://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2002/02000/Intima_media_thickness__a_new_tool_for_diagnosis.1.aspx
30. Li Z-J, Liu Y, Du L-F, Luo X-H. Evaluating arterial stiffness in type 2 diabetes patients using ultrasonic radiofrequency. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci = Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying wen ban = Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban*. 2016;36(3):442–8.
31. Dan H-J, Wang Y, Zeng M-X, Luan Y-Y, Hu B. Evaluation of intima-media thickness and vascular elasticity of the common carotid artery in patients with isolated systolic hypertension using ultrasound radiofrequency-data technology. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2011;31(4):315–9.
32. Niu L, Zhang Y, Meng L, Xiao Y, Wong KKL, Abbott D, et al. Detection of Subclinical Atherosclerosis in Asymptomatic Subjects Using Ultrasound Radiofrequency-Tracking Technology. *PLoS One*. 2014;9(11).
33. Saldarriaga-Rivera LM, Ventura-Ríos L, Hernández-Díaz C, Pineda Villaseñor C. Medición del grosor de la íntima-media carotídea: utilidad y diagnóstico ecográfico de aterosclerosis subclínica en enfermedades reumáticas. Revisión de la literatura. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2016;23(2):92–101. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S012181231600030X%5Cnpapers3://publication/uuid/F8187E57-81AA-489B-A6A8-7AA819CC6C85>
34. Naredo E, Möller I, Gutiérrez M, Bong DA, Cobo T, Corominas H, et al. Multi-examiner reliability of automated radio frequency-based ultrasound measurements of common carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011;50(10):1860–4.
35. Di Geso L, Zardi EM, Afeltra A, Salaffi F, Carotti M, Gutierrez M, et al. Comparison between conventional and automated software-guided ultrasound assessment of bilateral common carotids intima-media thickness in patients with rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2012;31(5):881–4.
36. Gutierrez M, Naredo E, Di Geso L, Moller I, Iagnocco A, Salaffi F, et al. Prevalence of sub-clinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid

- arthritis and psoriatic arthritis: A new automated radiofrequency-based ultrasound measurement of common intima-media thickness. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2013 Jun 1;71(Suppl 3):301 LP-302. Available from: http://ard.bmj.com/content/71/Suppl_3/301.3.abstract
37. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;76(1):17–28.
 38. Van Durme C, Van Echteld IAAM, Falzon L, Aletaha D, Van Der Heijde DMFM, Landewé RB. Cardiovascular risk factors and comorbidities in patients with hyperuricemia and/or gout: A systematic review of the literature. *J Rheumatol*. 2014;41(SUPPL. 92):9–14.
 39. Neogi T, Jansen TLTA, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1789–98.
 40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2013;3(1):4–4. Available from: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_CKD-MBD_GL_KI_Suppl_113.pdf
<http://www.nature.com/doi/10.1038/kisup.2012.73>
<http://www.nature.com/doi/10.1038/kisup.2012.76>
 41. Vallejo A, Muniesa A, Ferreira C, Blas I de. New method to estimate the sample size for calculation of a proportion assuming binomial distribution. *Res Vet Sci* [Internet]. 2013;95(2):405–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2013.04.005>
 42. De Blas Giral N, Muniesa del Campo A. WinEpi: Working in Epidemiology [Internet]. [cited 2017 Aug 31]. Available from: <http://www.winepi.net/f102.php>
 43. Ministerio Salud Publica Uruguay. Manual Nacional de Abordaje del Tabaquismo en el Primer Nivel de Atención. Guia abordaje Tab [Internet]. 2013;33. Available from: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2009/URU_Manual.pdf
 44. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.

- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* [Internet]. 2018 Sep 1;39(33):3021–104. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119>
45. ADA. Diabetes Care American diabetes association standar of medical care in diabetes 2018. *Diabetes Care J Cinical Appl Res Educ*. 2018;1(January):94.
 46. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073510971839034X>
 47. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(2):186–91.
 48. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–81.
 49. Randrianarisoa E, Rietig R, Jacob S, Blumenstock G, Haering H-U, Rittig K, et al. Normal values for intima-media thickness of the common carotid artery - an update following a novel risk factor profiling. *Vasa* [Internet]. 2015;44(6):444–50. Available from: <http://econtent.hogrefe.com/doi/abs/10.1024/0301-1526/a000467>
 50. Touboul P, Hennerici M, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011): An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgi. *Cerebrovasc Dis*. 2013;34(4):290–6.
 51. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93–111.
 52. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006): An update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium

- 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(1):75–80.
53. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension.* 2003;41(6):1183–90.
54. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Kang DH, Feig DI, Herrera-Acosta J. A unifying pathway for essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2005;18(3):431–40.
55. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, Soto V, Franco M, Santamaria J, et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *AmJPhysiol Ren Physiol.* 2002;283(0363–6127 (Print)):F1105–10.
56. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia Y-Y, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol - Ren Physiol [Internet].* 2002;282(6):F991–7. Available from: <http://ajprenal.physiology.org/lookup/doi/10.1152/ajprenal.00283.2001>
57. Suarna C, Dean R, May J, Stocker R. Human atherosclerotic plaque contains both oxidized lipids and relatively large amounts of alpha-tocopherol and ascorbate. *Arter Thromb Vasc Biol.* 1995;15(10):1616–24.
58. WS W, DJ W, Maxwell S. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49:511.
59. Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem.* 1991;266(13):8604–8.
60. Iribarren C, Folsom AR, Eckfeldt JH, McGovern PG, Nieto FJ. Correlates of uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: The ARIC study. *Ann Epidemiol.* 1996;6(4):331–40.
61. Estevez-Garcia IO, Gallegos-Nava S, Vera-Pérez E, Silveira LH, Ventura-Ríos L, Vancini G, et al. Levels of cytokines and microRNAs in individuals with asymptomatic hyperuricemia and ultrasonographic findings of gout: a bench-to bedside approach. *Arthritis Care Res (Hoboken) [Internet].* 2018;0–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29457379%0Ahttp://doi.wiley.com/10.1002/acr.23549>

62. Reuss-Borst MA, Pape CA, Tausche AK. Hidden gout- Ultrasound findings in patients with musculo-skeletal problems and hyperuricemia. Springerplus [Internet]. 2014;3(1):592. Available from: <http://springerplus.springeropen.com/articles/10.1186/2193-1801-3-592>
63. Keen HI, Davis WA, Latkovic E, Drinkwater JJ, Nossent J, Davis TME. Ultrasonographic assessment of joint pathology in type 2 diabetes and hyperuricemia: The Fremantle Diabetes Study Phase II. J Diabetes Complications [Internet]. 2018;32(4):400–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.12.015>
64. Puig JG, Miguel E De, Castillo MC, Torres RJ. Asymptomatic Hyperuricemia : Impact of Ultrasonography. Nucleosides , Nucleotides Nucleic Acid. 2008;27:592–5.
65. Wu J, Lei G, Wang X, Tang Y, Cheng H, Jian G, et al. Asymptomatic hyperuricemia and coronary artery disease in elderly patients without comorbidities. Oncotarget [Internet]. 2017;8(46):80688–99. Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/21079>
66. Amato M, Veglia F, de Faire U, Giral P, Rauramaa R, Smit AJ, et al. Carotid plaque-thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification. Atherosclerosis [Internet]. 2017;263:412–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.023>
67. Polak JF, Szklo M, Kronmal RA, Burke GL, Shea S, Zavodni AEH, et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. J Am Heart Assoc. 2013;2(2):1–10.
68. Nakamura T, Kitta Y, Uematsu M, Sugamata W, Hirano M, Fujioka D, et al. Ultrasound assessment of brachial endothelial vasomotor function in addition to carotid plaque echolucency for predicting cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Int J Cardiol [Internet]. 2013;167(2):555–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.01.064>
69. Amato M, Veglia F, de Faire U, Giral P, Rauramaa R, Smit AJ, et al. Carotid plaque-thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification. Atherosclerosis [Internet]. 2017;263:412–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.023>
70. Kuwabara M, Kuwabara R, Hisatome I, Niwa K, Roncal-Jimenez CA, Bjornstad

- P, et al. "Metabolically Healthy" Obesity and Hyperuricemia Increase Risk for Hypertension and Diabetes: 5-year Japanese Cohort Study. *Obesity* [Internet]. 2017 Nov [cited 2017 Dec 8];25(11):1997–2008. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28922565>
71. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *Jama* [Internet]. 2012;308(8):796–803. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22910757>
 72. van den Oord SCH, Sijbrands EJG, ten Kate GL, van Klaveren D, van Domburg RT, van der Steen AFW, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: Systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* [Internet]. 2013;228(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.025>
 73. Rueda-gotor J, Genre F, Corrales A, Blanco R, Fuentesvilla P, Portilla V, et al. Detection of high cardiovascular risk patients with ankylosing spondylitis based on the assessment of abdominal aortic calcium as compared to carotid ultrasound. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:195.
 74. Chen JH, Lan JL, Cheng CF, Liang WM, Lin HY, Tsay GJ, et al. Effect of urate-lowering therapy on the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with gout: A Case-matched Cohort Study. *J Rheumatol*. 2015;42(9):1694–701.
 75. Higgins P, Walters MR, Murray HM, McArthur K, McConnachie A, Lees KR, et al. Allopurinol reduces brachial and central blood pressure, and carotid intima-media thickness progression after ischaemic stroke and transient ischaemic attack: A randomised controlled trial. *Heart*. 2014;100(14):1085–92.
 76. Larsen KS, Pottegård A, Lindegaard HM, Hallas J. Effect of Allopurinol on Cardiovascular Outcomes in Hyperuricemic Patients: A Cohort Study. *Am J Med* [Internet]. 2016;129(3):299–306. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.11.003>
 77. Wei L, Mackenzie IS, Chen Y, Struthers AD, Macdonald TM. Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(4):600–7.

Anexo 1. Hoja de consentimiento informado

SECRETARÍA DE SALUD INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Usted ha sido invitado a participar en la investigación médica “**Aterosclerosis subclínica en pacientes con gota e hiperuricemia**” que se realizará en el Instituto Nacional de Rehabilitación cuyo objetivo es conocer la relación entre los cambios identificados por ultrasonido carotideo y la gota e hiperuricemia como factores de riesgo cardiovascular.

Actualmente, se conoce que los pacientes con gota e hiperuricemia tienen riesgo de presentar enfermedad cardiovascular debido a la frecuente relación de esta enfermedad con otras que predisponen a aterosclerosis.

La importancia de conocer el riesgo cardiovascular en una fase pre-clínica en este grupo de pacientes, evaluando los cambios en la IMT, radica en que se pueden tomar medidas preventivas para disminuir la morbimortalidad; de igual forma, mejorar el pronóstico y por consiguiente la calidad de vida

Su participación consiste en contestar un cuestionario que realizará uno de los médicos encargados del estudio y se realizará un estudio de ecografía (ultrasonido) de sus arterias carótidas (ambos lados de su cuello). Su participación tomará 30 minutos de un solo día incluyendo el llenado del cuestionario y el estudio con ultrasonido.

No existen procedimientos alternativos para medir íntima media que puedan tener ventajas sobre esta técnica, ya que se ha demostrado que esta es una técnica automática por lo que es rápida y libre de riesgos.

Su participación en este estudio no conlleva riesgos para su salud, ya que los estudios no conllevan técnicas invasivas. Usted no recibirá compensación monetaria alguna por su participación en el estudio, ni de ninguna otra índole.

Si existieran gastos adicionales derivados del estudio, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. Incluso si decide participar, usted es libre de abandonar el estudio en cualquier momento ya sea por decisión propia, por alguna enfermedad que no le permita continuar, si se cancela el estudio, o por razones administrativas. Si usted decide retirar su consentimiento o dejar de participar

en la investigación, esto no creará prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento en el Instituto Nacional de Rehabilitación. No hay razón para suspender su inclusión en el estudio a menos que usted decida retirarse de forma voluntaria.

En caso de retirar su decisión de participar en el estudio o para aclarar cualquier duda, puede contactar al Dr. Marwin Gutiérrez al teléfono 59 99 10 00 ext. 19109, o a la Dr. Carlos Pineda Villaseñor al teléfono 59991000 ext. 13227 en el Instituto Nacional de Rehabilitación. Ambos doctores se responsabilizan de las complicaciones que pudieran presentarse durante el desarrollo de la investigación.

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; podrán utilizarse en publicaciones futuras, pero su identidad, incluyendo su nombre, no se revelará en ningún momento en alguna compilación, reporte del estudio o publicación. Usted recibirá información actualizada obtenida durante la investigación, aunque ésta pudiera afectar la voluntad para continuar participando.

Este documento se extenderá por duplicado para que usted cuente con una copia del mismo.

Instituto Nacional de Rehabilitación, Ciudad de 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: _____

Dirección: _____

Relación con el paciente: _____

-Nombre y firma del testigo 2: _____

Dirección: _____

Relación con el paciente: _____

Anexo 2. Aprobación de Comité de Ética e Investigación

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



 Instituto Nacional
de Rehabilitación
INR Comité de Investigación
"2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia Penal"

INR/CI/161/16

Ciudad de México a 11 de Julio 2016.

Dr. Marwin Gutierrez
Investigador responsable.
Presente.

En respuesta a la solicitud que usted amablemente envió a este comité para la revisión del proyecto de investigación titulado "**Aterosclerosis subclínica en pacientes con gota e hiperucemia.**"

Le informo que el Comité de Investigación decidió aprobarlo otorgándole registro definitivo **46/16**

Estatus del proyecto: **APROBADO**

Investigador
Responsable: **Marwin Gutierrez**

Participantes:

Luis Humberto Silveira Torre	Carlos Pineda Villaseñor
Rolando Espinosa Morales	Ana Cecilia Lozada Navarro
Paloma de la Garza Montaña	Chiara Bertolazzi

Cabe señalar, que de acuerdo con los datos declarados en el **cronograma de actividades del proyecto de investigación**, éste tiene una **vigencia de 19 meses**; siendo la fecha de término **28 de Febrero de 2018**, es requisito informar los avances del mismo cada 6 meses, en el formato F01-PR-DI-04 Seguimiento de Protocolos, el cual se encuentra disponible en la página electrónica del INR, así como cualquier otro asunto relacionado con el mismo.

No omito comentar que en el caso de los protocolos que incluyan pacientes, un requisito adicional de la Dirección de Investigación es dar cumplimiento a la Encuesta de Satisfacción de Pacientes en protocolo F01-PR-DI-08 que se encuentra disponible en la página del INR en la Sección de Documentos ISO en el apartado de Investigación. <http://iso9001.inr.gob.mx/Descargas/iso/Formatos/F01-PR-DI-08.doc>.

En caso de ser un protocolo con financiamiento de la industria éste deberá contar con convenio administrativo el cual debe ser sancionado por el área jurídica de este Instituto.

1/2



Hospital Certificado
Consejo de Salubridad General
2012-2015



División de Rehabilitación Ortopédica
Centro Colaborador de la OPS/OMS para
la Investigación y Rehabilitación Médica
2011-2015



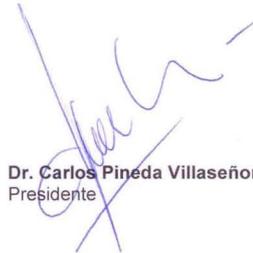
Certificado ECMX-0540/09
ISO 9001:2008
2012-2015

Calz. México Xochimilco No. 289, Col. Arenal de Guadalupe, C.P. 14389, Delegación Tlalpan, México, D.F.
Tel.: (55) 5999 1000 www.inr.gob.mx

Agradeciendo su contribución y con la seguridad de que se traducirá en aportaciones científicas relevantes, fortaleciendo así la misión y visión en materia de investigación del INR.

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente



Dr. Carlos Pineda Villaseñor
Presidente

Carta de aprobación del Protocolo:

46/16 "Aterosclerosis subclínica en pacientes con gota e hiperurcemia."

2/2