



## Original

# La gota preclínica es frecuente en el paciente con enfermedad renal crónica estadio 3-5. Relevancia de la ecografía articular



Enrique Calvo-Aranda<sup>a,b,c,\*</sup>, Laura Barrio-Nogal<sup>d,c</sup>, Boris A. Blanco-Caceres<sup>e,f,c</sup>, Diana Peiteado<sup>g,c</sup>, Marta Novella-Navarro<sup>g,c</sup>, Eugenio De Miguel<sup>g,c</sup>, Jaime Arroyo Palomo<sup>d</sup>, Roberto Alcázar Arroyo<sup>h</sup>, Juan Antonio Martín Navarro<sup>h</sup>, Milagros Fernandez Lucas<sup>f,i</sup>, Martha Elizabeth Diaz Dominguez<sup>i</sup>, Marco Antonio Vaca Gallardo<sup>j</sup>, Elda Besada Estevez<sup>k</sup> y Leticia Lojo Oliveira<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

<sup>b</sup> Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>c</sup> GEACSER: Grupo de Estudio de Artropatías Cristalinas de la Sociedad Española de Reumatología

<sup>d</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Torrejón, Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>f</sup> Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá, Madrid, España

<sup>g</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>h</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

<sup>i</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>j</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>k</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Torrejón, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 11 de abril de 2023

Aceptado el 2 de junio de 2023

On-line el 13 de junio de 2023

### Palabras clave:

Ácido úrico

Urato

Gota preclínica

Enfermedad renal crónica

Ecografía musculoesquelética

## RESUMEN

**Antecedentes:** Uno de cada 10 pacientes con hiperuricemia desarrolla gota. Estudios recientes apoyan la ecografía para detección de gota en pacientes con hiperuricemia asintomática (HUA), pues el depósito articular de urato suele ser asintomático en etapas iniciales. Las lesiones con mejor especificidad y valor predictivo positivo son doble contorno (DC) y tofo. En enfermedad renal crónica (ERC), hiperuricemia y gota son más frecuentes que en población general, especialmente en pacientes con filtrado glomerular (FGE) < 60, asociándose a peor pronóstico renal, aunque el tratamiento de HUA en ERC no aparece recomendado en todos los documentos de consenso. Las lesiones ecográficas de gota aparecen más frecuentemente en pacientes con HUA (hasta 35%) que en normouricémicos, pero se desconoce si esto también ocurre en ERC.

**Objetivo:** Nuestro objetivo es evaluar prevalencia de depósito articular asintomático de urato en ERC estadio 3-5, y analizar si existen diferencias entre hiperuricémicos y normouricémicos.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ecalvoa@hotmail.com](mailto:ecalvoa@hotmail.com) (E. Calvo-Aranda).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.06.001>

0211-6995/© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Pacientes y métodos:** Estudio transversal multicéntrico con pacientes con HUA y ERC estadio 3-5, incluyendo grupo comparador de normouricémicos. Se excluyeron pacientes con diagnóstico previo de gota o tofos en exploración. Se definió hiperuricemia como ácido úrico sérico (AUS) > 7 mg/dL en  $\geq 2$  analíticas en últimos 12 meses. Se realizó ecografía bilateral de rodilla y primera metatarsofalángica (1MTF). Se registraron datos demográficos, clínicos y de laboratorio. Se realizó análisis descriptivo de la muestra, evaluándose frecuencia de lesiones ecográficas de gota. Se definió la variable de resultado como presencia/ausencia de gota preclínica (GPC), DC y/o tofo, utilizándose pruebas de  $\chi^2$  y Fisher para comparación de variables cualitativas, y U de Mann-Whitney para cuantitativas. Nivel de significatividad  $p < 0,05$  (SPSS v21).

**Resultados:** Se reclutaron 53 pacientes con ERC: 38 (71,7%) con HUA y 15 normouricémicos; 37 pacientes eran varones (69,8%), mediana de edad 73 años (64,5-77,5). Se detectaron tofos en 16 pacientes (30,2%), DC en 11 (20,8%) y GPC en 20 (37,7%). Se observó mayor prevalencia de hallazgos en hiperuricémicos que en normouricémicos (DC: 23,7 vs. 13,3%; tofo: 31,6 vs. 26,7%; GPC: 39,5 vs. 33,3%), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los normouricémicos tenían ERC de mayor duración que los hiperuricémicos (11 [7,2-13,5] vs. 6 [2-9,2] años;  $p = 0,02$ ), sin diferencias en sexo, edad, comorbilidades, tratamiento de reductor de uricemia (TRU) (66,7 vs. 44,7%;  $p = 0,05$ ) u otros fármacos; 70% de normouricémicos con TRU tenía hiperuricemia previamente a su inicio. En pacientes con tofos observamos tendencia a menor duración de ERC y del tratamiento con TRU frente aquellos sin tofos (3,5 [2-6,7] vs. 7 [3-12] años;  $p = 0,05$ ) y (22 [12-44] vs. 39 [29-73] meses;  $p = 0,08$ ), respectivamente. Esta tendencia también se observó en GPC, no así en DC; 90% de los pacientes (100% en no dializados) con GPC tenían mediana de uricemia  $\geq 5$  mg/dL en últimos 12 meses.

**Conclusiones:** Encontramos importante prevalencia de depósito articular asintomático de urato en pacientes con ERC estadio 3-5, predominantemente en aquellos con mediana de uricemia  $\geq 5$  mg/dL en últimos 12 meses. El diagnóstico precoz de GPC mediante ecografía en ERC puede ayudar a adelantar y optimizar el tratamiento con TRU. Es imprescindible potenciar la colaboración Nefrología-Reumatología.

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Preclinical gout is common in the patient with stages 3–5 chronic kidney disease: Relevance of musculoskeletal ultrasound

### ABSTRACT

#### Keywords:

Uric acid  
Urate  
Preclinical gout  
Chronic kidney disease  
Musculoskeletal ultrasound

**Background:** One in 10 patients with hyperuricemia may develop gout over time, with urate deposition sometimes asymptomatic. Recent reviews and guidelines support ultrasound (US) to assess asymptomatic hyperuricemic (AH) patients to detect gout lesions, showing double contour (DC) and tophus the highest specificities and positive predictive values. Hyperuricemia and gout are common in chronic kidney disease (CKD), especially with glomerular filtration rate (GFR)  $<60$ , and both are associated with worse prognosis, although treatment of AH in CKD is not yet recommended in all guidelines. US gout lesions have been found more frequently in AH (up to 35%) than in normouricemic (NU) patients, but evidence is scarce in CKD.

**Objectives:** To assess the prevalence of urate deposit in stages 3–5 CKD detected by US, and to investigate if there are differences between AH and NU patients.

**Methods:** Multicenter cross-sectional study, recruiting patients aged  $\geq 18$  years with AH and stages 3–5 CKD in four hospitals. A comparator group of NU patients with stages 3–5 CKD was included. Exclusion criteria: previous diagnosis of gout, tophi. Hyperuricemia was defined as serum uric acid (sUA)  $>7$  mg/dl, documented at least twice during the last 12 months. A standardized US exam of the knees and bilateral first metatarsophalangeal joints was performed to assess patients for DC/tophus as defined by OMERACT. Demographic, clinical and laboratory data were recorded. A descriptive analysis was performed using SPSS. Pre-clinical gout (PCG: DC and/or tophus) was considered as outcome variable. Chi-square and Fisher's exact test were used for qualitative variables, and Mann-Whitney U test for quantitative variables; significant threshold  $p < 0.05$ .

**Results:** Fifty-three patients with stages 3-5 CKD (59.6% stage 3, 19.1% stage 4, 21.3% stage 5) were recruited, 38 AH (71.7%) and 15 NU. A higher prevalence of US findings was observed in HU patients compared to NU patients (DC 23.7% vs. 13.3%, tophus 31.6% vs. 26.7%, PCG 39.5% vs. 33.3%), although the differences were not statistically significant. NU patients had CKD of longer duration than HU patients [11 (7.2-13.5) vs. 6 (2-9.2) years;  $p = 0.02$ ], with no differences in sex, age, comorbidities, or urate-lowering therapy (ULT) (66.7% vs. 44.7%;  $p = 0.05$ ) and other treatments. Seventy percent of NU patients with TRU had AH before starting treatment. In patients with tophi, we observed a trend towards shorter duration of CKD and shorter duration of treatment with ULT compared to those without tophi [3.5 (2-6.7) vs. 7 (3-12) years;  $p = 0.05$ ] and [22 (12-44) vs. 39 (29-73) months;  $p = 0.08$ ], respectively. This trend was also observed in PCG, but not in DC, first US sign to disappear after initiation of ULT. Ninety percent of patients (100% in non-dialyzed patients) with PCG had a median uricemia  $\geq 5$  mg/dl in the past 12 months.

**Conclusion:** We found a significant prevalence of asymptomatic urate deposition in patients with stages 3-5 CKD, mostly in subjects with median uricemia  $\geq 5$  mg/dl in the last 12 months. Early diagnosis of PCG by musculoskeletal US in CKD may allow earlier introduction and optimization of ULT. This will probably contribute to slowing down the progression of this pathology, which makes it essential to promote collaboration between Nephrology and Rheumatology.

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La gota es una enfermedad causada por el depósito de cristales de urato monosódico (UMS) en los tejidos. Se trata de una patología sistémica prevalente y grave, con importantes repercusiones articulares, renales y cardiovasculares<sup>1,2</sup>. La hiperuricemia, esto es, niveles de ácido úrico sérico (AUS)  $> 7$  mg/dL, mantenida en el tiempo puede acabar desembocando en gota. Así, según diferentes estudios, la incidencia de gota en pacientes con hiperuricemia sin síntomas previos puede oscilar ampliamente entre 0,5% y 49% en función del nivel de uricemia y del tiempo transcurrido<sup>3-5</sup>.

Los síntomas iniciales de esta patología pueden ser inespecíficos y sutiles, incluso inexistentes, en los primeros años de enfermedad. Las últimas recomendaciones de la *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) para el diagnóstico de gota sitúan el depósito silente de cristales de UMS en un escalón intermedio entre la hiperuricemia asintomática (HUA) y la gota<sup>6</sup>. Sin embargo, algunos autores ya consideran gota «preclínica» (GPC) dicho depósito asintomático de UMS en pacientes con hiperuricemia<sup>7,8</sup>.

La hiperuricemia y la gota son frecuentes en pacientes con patología renal. Los datos extraídos de registros y estudios poblacionales muestran que uno de cada cuatro pacientes con gota tiene enfermedad renal crónica (ERC) estadio  $\geq 3$ , y que 24% de pacientes con ERC sufre gota, ascendiendo la prevalencia hasta 35,6% en aquellos con filtrado glomerular estimado (FGE)  $< 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup><sup>9-11</sup>. También la prevalencia de la hiperuricemia guarda relación directa con el descenso del FGE, estando presente en 40-60% de pacientes con ERC estadio 1-3 y en 70% con estadio 4-5<sup>12,13</sup>. La hiperuricemia, y especialmente la gota, empeoran el pronóstico de los pacientes con ERC y, aunque existe controversia, los tratamientos reductores de

uricemia (TRU) podrían contribuir a revertir el proceso, mejorando tanto la afectación articular como la nefrológica<sup>1,2,14</sup>.

El diagnóstico precoz de la gota en fase preclínica o paucisintomática supone un desafío para reumatólogos, nefrólogos y médicos de Atención Primaria. Pruebas de imagen como la tomografía computarizada de doble energía (TCDE) y la ecografía articular (ampliamente extendida por ser inocua, inmediata y más asequible) se han posicionado en los últimos años como útiles herramientas para el diagnóstico del depósito silente de cristales de UMS (detectados por TCDE en 15-24% de pacientes con HUA, y por ecografía en 13-42%) y así aparecen recogidas en las últimas recomendaciones internacionales<sup>6,15-21</sup>.

Actualmente no existe ninguna publicación previa acerca de detección de GPC en ERC mediante ultrasonido. Por ello, los objetivos de este estudio son determinar con ecografía articular la prevalencia del depósito silente de cristales de UMS en pacientes con ERC estadio 3-5, e investigar si existen diferencias en la presencia de hallazgos ecográficos articulares entre pacientes hiperuricémicos y normouricémicos

## Pacientes y métodos

### Tipo de estudio y selección de pacientes

Estudio transversal multicéntrico, con aprobación del Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario Infanta Leonor-Virgen de la Torre (HUIL-19/00), financiado con beca SORCOM-MSD (Sociedad Madrileña de Reumatología de la Comunidad de Madrid y Merck Sharp and Dohme) otorgada a la Dra. Leticia Lojo Oliveira.

**Criterios de inclusión:** pacientes  $\geq 18$  años con firma de consentimiento informado y diagnóstico de ERC estadio 3-5 según definición de la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

(KDOQI): daño renal (albuminuria; cociente en orina albúmina/creatinina > 30 mg/g) o FGE < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> durante ≥ 3 meses, independientemente de la causa. Para la determinación del FGE se empleó la fórmula de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). En función de uricemia, los pacientes se clasificaron como casos si presentaban hiperuricemia (AUS > 7 mg/dL) en ≥ 2 determinaciones en últimos 12 meses, y como grupo comparador aquellos con normouricemia.

**Criterios de exclusión:** pacientes con diagnóstico previo de gota, síntomas característicos de la misma (actuales o pasados) en anamnesis dirigida o tofos en la exploración física.

### Estudio ecográfico articular

El mismo reumatólogo encargado de realizar en cada centro la anamnesis y exploración física, llevó a cabo la exploración ecográfica articular sistemática bilateral en modo B de rodilla y primera metatarsofalángica (1MTF) con sonda lineal de > 7,5 MHz, siguiendo el protocolo definido por De Miguel et al.<sup>17</sup> Existen otras propuestas publicadas para examen ecográfico en pacientes con gota, pero optamos por este protocolo dada la facilidad y rapidez para su realización en consulta habitual y su buen balance de sensibilidad-especificidad.

Se consideró el examen ecográfico compatible con GPC, variable de resultado del estudio, si demostraba presencia de tofos y/o signo del doble contorno (DC), las dos lesiones elementales ecográficas más sugestivas de gota según *Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials* (OMERACT)<sup>22</sup>.

Un observador central externo, ciego para los datos clínicos de los pacientes, realizó una evaluación e interpretación unificada de las imágenes. Se calculó posteriormente el grado de concordancia entre los observadores independientes y el observador central. En los casos en los que se encontró una falta de acuerdo en la interpretación se llevó a cabo una segunda lectura por otro observador externo.

### Recogida y almacenamiento de datos

El reclutamiento de pacientes se extendió desde enero de 2020 a abril de 2022, habiéndose de modificar los plazos previstos inicialmente debido a la pandemia de COVID.

Se diseñó una base de datos anonimizada donde se introdujeron las siguientes variables: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), historia familiar de gota, antecedente de urolitiasis, tabaquismo, consumo de alcohol, características de ERC (tiempo de evolución, estadio, tratamiento con hemodiálisis), parámetros analíticos (basales y 12 meses previos: AUS, creatinina sérica, albuminuria, FGE), presencia de tofos o DC en examen ecográfico. También se recogieron e incluyeron en base de datos comorbilidades tales como hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipemia (DL), cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular, así como tratamientos concomitantes (reductores de uricemia, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, ácido acetilsalicílico e hipolipemiantes).

Las imágenes ecográficas de los cuatro centros fueron anonimizadas y almacenadas de forma conjunta en un mismo

archivo, de forma que no pudiera determinarse la identidad de cada investigador independiente.

### Análisis y procesamiento de los datos

**Análisis estadístico:** se realizó un análisis descriptivo de la muestra expresando las variables cualitativas como frecuencias absolutas y relativas, y las variables cuantitativas como medias y medianas, con sus respectivas medidas de dispersión (desviación estándar [DE] y rango intercuartílico [RIC]). Las diferencias entre variables cualitativas y cuantitativas se analizaron mediante las pruebas de  $\chi^2$  y t de Student y U de Mann-Whitney, respectivamente. Consideramos como variable dependiente principal la presencia de signos ecográficos compatibles con depósito de UMS, entendida como una variable cualitativa dicotómica (depósito versus no depósito). Para valorar la asociación de dicha variable con las variables independientes se realizó un análisis bivariante. Significación estadística:  $p < 0,05$ . Empleamos el programa SPSS (IBM, versión 21.0) para todos los análisis.

Para el cálculo del grado de acuerdo entre los observadores independientes y el observador central se empleó como índice de concordancia la proporción de acuerdos observados, con valores entre 0 (total desacuerdo) y 1 (máximo acuerdo).

## Resultados

Se reclutaron 53 pacientes (38 con hiperuricemia y 15 con normouricemia), con una mediana de edad de 73 (64,5-77,5) años, la mayoría de ellos con ERC estadio 3 (53%). Las características demográficas de la muestra, así como duración de ERC, parámetros de laboratorio, tratamientos y comorbilidades aparecen recogidos en la [tabla 1](#).

De los pacientes con normouricemia, 66,7% estaba en tratamiento con TRU en el momento de la inclusión frente a 44,7% de los pacientes con hiperuricemia ( $p = 0,05$ ), teniendo los normouricémicos mayor tiempo de evolución de la ERC que los hiperuricémicos (11 [7,2-13,5] vs. 6 [2-9,2] años;  $p = 0,02$ ) y valores menores de urea sérica (60 [47-68] vs. 80 [68-117,7];  $p = 0,01$ ). Asimismo, el tiempo de tratamiento con TRU fue mayor en normouricémicos (44 [10,5-109] meses) que en hiperuricémicos (31 [18-42,2] meses), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. No hubo diferencias significativas en sexo, edad, comorbilidades y otros tratamientos entre pacientes normouricémicos e hiperuricémicos ([tabla 1](#)). De los pacientes normouricémicos con TRU, 70% presentaba hiperuricemia previamente al inicio del mismo, la mitad de ellos con cifras superiores a 8 mg/dL (rango 7,2-10,9).

En cuanto a los hallazgos ecográficos, del total de la muestra se detectaron tofos en 16 pacientes (30,2%), DC en 11 pacientes (20,8%) y GPC en 20 pacientes (37,7%) ([tabla 1](#)). Se observaron diferencias en la presencia de hallazgos entre pacientes hiperuricémicos y normouricémicos, siendo más prevalentes en hiperuricémicos, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En los pacientes en los que se detectaron tofos existía una tendencia a menor duración de la ERC (3,5 [2-6,7] vs. 7 [3-12] años,  $p = 0,05$ ) y menor duración del tratamiento con TRU frente a aquellos sin tofos

Tabla 1 – Características de los pacientes, parámetros de laboratorio y hallazgos ecográficos

Variable	Total (n = 53)	Pacientes hiperuricémicos (n = 38)	Pacientes normouricémicos (n = 15)	Valor p
Eco tofo (n, %)	16 (30,2)	12 (31,6)	4 (26,7)	0,50
Eco doble contorno (n, %)	11 (20,8)	9 (23,7)	2 (13,3)	0,33
Eco gota preclínica (n, %)	20 (37,7)	15 (39,5)	5 (33,3)	0,46
Sexo (ref, varón) (n, %)	37 (69,8)	25 (65,8)	12 (80,0)	0,25
Edad (años) (mediana, RIC)	73 (64,5-77,5)	73 (62,5-76)	76 (73-79)	0,05
Edad debut ERC (años) (mediana, RIC)	68 (53,5-71)	68 (52-71)	68 (54-70)	0,90
Estadio ERC (n, %)				
3a	16 (30,2)	13 (34,2)	3 (20)	
3b	12 (22,6)	11 (28,9)	1 (6,7)	0,77
4	9 (17)	7 (18,4)	2 (13,3)	
5	9 (17)	7 (18,4)	2 (13,3)	
Diálisis (ref. sí) (n, %)	5 (9,4)	3 (7,9)	2 (13,3)	0,24
IMC (media, DE)	29,5 (4,8)	30,0 (5,2)	29,4 (3,6)	0,42
Evolución ERC (años) (mediana, RIC)	6 (2-11)	6 (2-9,2)	11 (7,2-13,5)	<b>0,02</b>
Tabaquismo (n, %)				
Fumador	19 (35,8)	12 (31,6)	7 (46,7)	
Exfumador	22 (41,5)	16 (42,1)	6 (40)	0,46
Nunca fumador	12 (22,6)	10 (26,3)	2 (13,3)	
Alcohol (ref. sí) (n, %)	10 (18,9)	8 (21,1)	2 (13,3)	0,41
Diabetes (n, %)				
Tipo 1	18 (34)	13 (34,2)	5 (33,3)	0,08
Tipo 2	9 (17)	9 (23,7)	0 (0)	
Hipertensión arterial (n, %)	50 (94,3)	35 (92,1)	15 (100)	0,36
Dislipemia (n, %)	44 (83)	30 (78,9)	14 (93,3)	0,20
Antecedente de ECV (n, %)	18 (34)	11 (28,9)	7 (46,7)	0,18
AF de gota (n, %)	3 (5,7)	2 (5,3)	1 (6,7)	0,64
Urolitiasis (n, %)	11 (20,8)	8 (21,1)	3 (20,0)	0,65
AINES (n, %)	4 (7,5)	3 (7,9)	1 (6,7)	0,68
TRU (n, %)	27 (50,9)	17 (44,7)	10 (66,7)	0,05
Duración TRU (meses) (mediana, RIC)	33 (15,5-52)	31 (18-43,2)	44 (10,5-109)	0,33
Hipolipemiente (n, %)	45 (84,9)	30 (78,9)	15 (100)	0,05
Ácido acetilsalicílico (n, %)	15 (28,3)	11 (28,9)	4 (26,7)	0,57
ARA-II (n, %)	21 (39,6)	14 (36,8)	7 (46,7)	0,36
Calcio-antagonista (n, %)	26 (49,1)	18 (47,4)	8 (53,3)	0,46
IECA (n, %)	13 (24,5)	11 (28,9)	2 (13,3)	0,20
Betabloqueante (n, %)	16 (30,2)	9 (23,7)	7 (46,7)	0,09
Tiazida (n, %)	15 (28,3)	11 (28,9)	4 (26,7)	0,57
Diurético de asa (n, %)	18 (34)	15 (39,5)	3 (20)	0,15
Ahorrador de potasio (n, %)	6 (11,3)	5 (13,2)	1 (6,7)	0,44
FGE basal (mediana, RIC)	37 (19-45)	35 (18,5-45)	39 (22-48)	0,79
FGE promedio (mediana, RIC)	38 (22-46,3)	37 (16,7-46,8)	43 (24-46,6)	0,26
Creatinina basal (mediana, RIC)	1,6 (1,5-2,4)	1,6 (1,5-2,5)	1,6 (1,5-2,2)	0,76
Creatinina promedio (mediana, RIC)	1,7 (1,4-2,5)	1,7 (1,4-2,5)	1,5 (1,4-2,1)	0,68
Urea sérica basal (mediana, RIC)	76 (60-109)	80 (68-117,7)	60 (47-68)	<b>0,01</b>
Urea sérica promedio (mediana, RIC)	75,6 (58,3-120)	84 (65,7-124,2)	58,3 (50-95)	<b>0,02</b>
Albuminuria basal (mediana, RIC)	32,3 (6,2-105,3)	50,2 (7-103,5)	22,4 (6,1-169,3)	0,64
Albuminuria promedio (mediana, RIC)	29 (6,1-149,7)	35,0 (7-126,6)	21,8 (4,8-186,8)	0,80
Uricemia basal (mediana, RIC)	7,9 (5,7-8,8)	8,2 (7,7-9,0)	5 (4,6-5,7)	<b>&lt; 0,01</b>
Uricemia promedio (mediana, RIC)	7,8 (5,6-8,8)	8,4 (7,6-9,5)	5,1 (4,6-5,2)	<b>&lt; 0,01</b>

IMC: índice de masa corporal; ERC: enfermedad renal crónica; ECV: enfermedad cardiovascular; AF: antecedente familiar; AINES: antiinflamatorios no esteroideos; TRU: tratamiento reductor de uricemia; ARAII: antagonistas del receptor de angiotensina II; IECA: inhibidores del enzima conversor de angiotensina; FGE: filtrado glomerular estimado. Significatividad estadística:  $p < 0,05$  (valores en negrita).

(22 [12-44] vs. 39 [29-73] meses [ $p = 0,08$ ]) (tablas 2a-c). No se observaron diferencias en cuanto a edad, estadio de ERC, comorbilidades o tratamientos concomitantes. De los pacientes (100% en el caso de los 48 pacientes no dializados) con GPC,

90% tenía una mediana de uricemia  $\geq 5$  mg/dL en los últimos 12 meses. En el estudio de fiabilidad realizado se obtuvo un nivel de acuerdo entre investigadores independientes y observador central de 69,9% para DC y de 92,4% para tofos.



**Tabla 2a – Diferencias en variables clínicas en función de hallazgos ecográficos articulares**

Variable	Tofo (n = 16)	No tofo (n = 37)	Valor p
Duración ERC (años) (mediana, RIC)	3,5 (2-6,7)	7 (3-12)	0,05
Duración TRU (meses) (mediana, RIC)	22 (12-44)	39 (29-73)	0,08
TRU (n, %)			
Alopurinol, 50 mg/día	0 (0)	1 (2,7)	
Alopurinol, 100 mg/día	11 (68,8)	11 (29,7)	0,05
Alopurinol, 150 mg/día	5 (31,1)	4 (10,8)	
No TRU	0 (0)	21 (56,8)	
Uricemia promedio (mediana, RIC)	7,4 (6,4-8,2)	8,3 (5,2-8,9)	0,49

**Tabla 2b**

Variable	DC (n = 11)	No DC (n = 42)	Valor p
Duración ERC (años) (mediana, RIC)	6 (3-7,5)	7 (2-11,5)	0,49
Duración TRU (meses) (mediana, RIC)	27 (11,2-46,7)	36,5 (18-66,7)	0,53
TRU (n, %)			
Alopurinol, 50 mg/día	0 (0)	1 (2,4)	
Alopurinol, 100 mg/día	5 (45,5)	17 (40,5)	0,90
Alopurinol, 150 mg/día	1 (9,1)	3 (7,1)	
No TRU	5 (45,5)	21 (50)	
Uricemia promedio (mediana, RIC)	7,7 (7,8-8,1)	7,9 (5,2-8,9)	0,81

**Tabla 2c**

Variable	Gota preclínica (n = 20)	No gota preclínica (n = 33)	Valor p
Duración ERC (años) (mediana, RIC)	4 (2-7,7)	7 (3-12)	0,07
Duración TRU (meses) (mediana, RIC)	24 (13-45)	39 (28,5-89)	0,11
TRU (n, %)			
Alopurinol, 50 mg/día	0 (0)	1 (3)	
Alopurinol, 100 mg/día	12 (60)	10 (30,3)	0,10
Alopurinol, 150 mg/día	1 (5,5)	3 (9,1)	
No TRU	7 (35,5)	19 (57,6)	
Uricemia promedio (mediana, RIC)	7,5 (6,4-8-5)	8,3 (5,2-9)	0,45

ERC: enfermedad renal crónica; TRU: tratamiento reductor de uricemia; DC: doble contorno.

## Discusión

Este es el primer estudio multicéntrico centrado específicamente en la detección ecográfica de GPC en pacientes con nefropatía crónica. En nuestra muestra hemos encontrado una alta prevalencia de hallazgos ecográficos articulares compatibles con depósito de urato en pacientes con ERC sin síntomas previos de gota, detectando GPC en cuatro de cada 10 (tofécea en tres de 10).

Nuestros datos se muestran en concordancia con los resultados de estudios que se han centrado en evaluar los hallazgos ecográficos compatibles con gota en pacientes con hiperuricemia, detectando una mayor presencia de DC y tofo en estos con respecto a pacientes normouricémicos. Pineda et al. también encuentran diferencias al comparar hallazgos ecográficos entre HUA y controles normouricémicos (tofos articulares 32,7 vs. 0%; DC 25 vs. 0% en 1MTF y 17 vs. 0% en cartilago femoral), consiguiendo la significatividad estadística en un estudio con mayor tamaño muestral, menor edad media y mayor número de regiones anatómicas exploradas, pero observan niveles similares de AUS en pacientes con tofos y sin tofos ( $8,13 \pm 0,89$  vs.  $8,13 \pm 0,99$  mg/dL;  $p = \text{NS}$ ) y tampoco encuentran correlación entre uricemia y DC ( $r_s -0,06$ ; IC 95%:  $-0,3$  a  $0,2$ )<sup>16</sup>. Stewart

et al. analizan solo 1MTF y encuentran diferencias significativas entre HUA y normouricémicos en DC (36 vs. 13%), sin detectar tofos en ninguno de ambos grupos, aunque no analizan relación entre niveles de AUS y hallazgos ecográficos<sup>21</sup>. En otro estudio con pacientes sin síntomas previos de gota (29% hiperuricémicos), Abhishek et al. sí observan mayores niveles de AUS en aquellos con depósito ecográfico de urato (diferencia media 0,54 mg/dL [IC 95%: 0,12-0,96]), encontrando hallazgos ecográficos solo a partir de  $\geq 5$  mg/dL (prácticamente superponible a lo encontrado en nuestro estudio), con una *odds ratio* de 1,61 (IC 95%: 1,10-2,36) por cada aumento de 1 mg/dL en AUS, aunque incluyen más regiones anatómicas en la exploración y evalúan más lesiones (agregados hiperecoicos tendinosos, además de DC y tofo)<sup>19</sup>. Como puede verse, las lesiones y regiones anatómicas evaluadas difieren según el estudio analizado, aunque varios autores han determinado recientemente que DC y tofo son las dos lesiones ecográficas elementales definidas por OMERACT con mayor especificidad, precisión y valor predictivo positivo para el diagnóstico de gota<sup>23</sup>. Asimismo, un metaanálisis centrado en HUA concluye que la evaluación de DC en cartilago femoral y 1MTF, junto con tofo en 1MTF, consigue la mayor prevalencia y poder discriminativo frente a pacientes con normouricemia<sup>24</sup>. Más aún, las últimas recomendaciones de EULAR también apuestan por

DC y tofo como lesiones ecográficas a evaluar en la detección ecográfica de gota<sup>6</sup>.

En cuanto a la falta de significatividad estadística en las diferencias de hallazgos ecográficos entre ambos grupos, probablemente se deba a que la mayoría (66,7%) de normouricémicos incluidos tenían TRU (siendo 70% de ellos hiperuricémicos previamente al inicio del mismo, algunos con altas uricemias) y al tiempo de tratamiento con TRU, que condiciona la desaparición de lesiones ecográficas (mayor para tofos que para DC). Así, la tendencia que encontramos a mayor frecuencia de tofos en pacientes con menor duración de TRU parece plausible, pues cabría esperar que la cantidad de depósito de urato sea inversamente proporcional al tiempo de reducción de uricemia. También es posible que pacientes con menor tiempo de evolución de ERC tengan menor deterioro de FGE y menor uricemia, recibiendo menos frecuentemente TRU. El uso de estos fármacos está aún poco extendido en ERC, y suele hacerse a bajas dosis, como reportan Jing et al. 32,5%, bajando a 20,7% en pacientes sin gota (pese a 62,2% de hiperuricemia en este subgrupo), manteniendo hiperuricemia 47% de aquellos con TRU<sup>9</sup>. Existe una gran variabilidad en la prescripción de TRU en ERC por dudas en cuanto a su indicación, seguridad o eficacia. Todo esto podría tener implicaciones pronósticas en la ERC (uno de cada cuatro desarrolla síntomas de gota; uno de cada tres si FGE < 30), y acelerar su evolución, con mayor riesgo de ERC avanzada (HR 1.29; IC 95%: 1,23-1,35) y terminal (HR 2,13; IC 95% 1,73-2,61)<sup>2,9</sup>. Además, el depósito de urato (principalmente los tofos) detectado por ecografía también se ha relacionado con un deterioro más rápido de la función renal en pacientes con gota y ERC (OR 3,56 para caída  $\geq$  10% de FGE en 12 meses en caso de tofos; IC 95%: 1,38-9,18)<sup>25</sup>.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es el pequeño tamaño muestral, con dificultad en el reclutamiento por la pandemia, aunque se trata de un estudio exploratorio y el número de pacientes hiperuricémicos incluidos es similar al de otros trabajos publicados sobre detección ecográfica de depósito preclínico de urato en HUA. Además, se trata de un estudio de práctica clínica, con pacientes en diferentes estadios evolutivos de ERC (incluyendo dializados y excluyendo estadios 1-2) y con heterogeneidad en los tratamientos recibidos (tanto TRU como fármacos concomitantes), y en la dosis y duración de estos.

Entre las fortalezas de nuestro estudio destaca su carácter multicéntrico, con cuatro evaluadores (uno por cada hospital participante) y una lectura centralizada adicional, habiéndose encontrado un buen grado de acuerdo en la interpretación de las imágenes obtenidas.

## Conclusiones

Encontramos una alta prevalencia de tofos y DC en pacientes con ERC estadio 3-5, predominantemente en sujetos con mediana de uricemia  $\geq$  5 mg/dL en últimos 12 meses. El diagnóstico precoz de GPC mediante ecografía musculoesquelética y la colaboración entre nefrología y reumatología pueden cambiar el enfoque terapéutico en ERC, haciendo posible un mejor manejo del tratamiento reductor de uricemia (TRU) en estos pacientes.

## Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por una beca de la Sociedad de Reumatología de la Comunidad de Madrid (SORCOM) en colaboración con Merck Sharp & Dohme (MSD).

## Ética

Este estudio cuenta con aprobación del Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario Infanta Leonor-Virgen de la Torre (HUIL-19/00). Todos los pacientes firmaron consentimiento informado.

## Conflictos de interés

Enrique Calvo-Aranda: ha recibido honorarios de ponencias y consultorías, o ayudas de viaje o para organización de cursos de Menarini, Grünenthal, Asac Pharma, MSD, Lilly, Pfizer, Janssen, Roche, Astra-Zeneca y Galapagos.

Marta Novella-Navarro: ha recibido honorarios de ponencias o ayudas para asistir a congresos científicos de Novartis, Amgen, UCB, Lilly, Galapagos y Janssen.

Laura Barrio Nogal: ha recibido honorarios de ponencias o ayudas para asistir a congresos científicos de Novartis, UCB, Lilly, Galapagos y Janssen.

Boris Anthony Blanco Caceres: ha recibido honorarios de ponencias y ayudas para asistir a congresos científicos de Novartis, Gebro, Grünenthal, Pfizer, UCB, Janssen, Lilly, MSD, Nordic.

Jaime Arroyo Palomo: ha recibido honorarios de ponencias y ayudas para asistir a congresos científicos de Grünenthal, Amgen, Janssen, Pfizer, Rubió, UCB y Novartis.

Roberto Alcázar Arroyo: ha recibido honorarios de ponencias, o ayudas de viaje o para organización de cursos de AstraZeneca, Rubió, Boehringer, CLS-Vifor, Bayer, Fresenius Medical Care, NovoNordis.

Milagros Fernandez Lucas: ha recibido honorarios de ponencias de Nipro y AstraZeneca.

Diana Peiteado, Eugenio De Miguel, Juan Antonio Martín Navarro, Martha Elizabeth, Diaz Dominguez, Marco Antonio Vaca Gallardo, Elda Besada Estevez, Leticia Lojo Oliveira: ninguno.

## Agradecimientos

Agradecimiento especial a los Servicios de Nefrología de los cuatro hospitales participantes en este estudio.

Agradecimiento a los doctores Luis Sala Icardo y Alejandro Prada Ojeda (Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Torrejón) por el apoyo brindado, así como a los doctores María Teresa Navío Marco (Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Infanta Leonor), Alejandro Balsa Criado (Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz) y Mónica Vázquez Díaz (Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal) por su confianza en el proyecto y las facilidades prestadas para su consecución.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Stack AG, Johnson ME, Blak B, Klein A, Carpenter L, Morlock R, et al. Gout and the risk of advanced chronic kidney disease in the UK health system: a national cohort study. *BMJ Open*. 2019;9:e031550.
3. Champion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med*. 1987;82:421–6.
4. Langford HG, Blaufox MD, Borhani NO, Curb JD, Molteni A, Schneider KA, et al. Is thiazide-produced uric acid elevation harmful? Analysis of data from the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Arch Intern Med*. 1987;147:645–9.
5. Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, Neogi T, Taylor WJ, Merriman TR. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1048–52.
6. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda J, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis*. 2019.
7. Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1598–600.
8. Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, Abhishek A, So AK, Vargas-Santos AB, et al. Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions of disease states of gout. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1592–600.
9. Jíng J, Kielstein JT, Schultheiss UT, Sitter T, Titze SI, Schaeffner ES, et al. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:613–21.
10. Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:90.
11. Krishnan E. Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009–10. *PLoS One*. 2012;7:e50046.
12. Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Newman AB, Siscovick DS, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:239–47.
13. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:796–803.
14. Leoncini G, Barnini C, Manco L, Nobili G, Dotta D, Penso M, et al. Uric acid lowering for slowing CKD progression after the CKD-FIX trial: a solved question or still a dilemma? *Clin Kidney J*. 2022;15:1666–74.
15. Dalbeth N, House ME, Aati O, Tan P, Franklin C, Horne A, et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:908–11.
16. Pineda C, Amezcua-Guerra LM, Solano C, Rodriguez-Henriquez P, Hernandez-Diaz 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.
17. De Miguel E, Puig JG, Castillo C, Peiteado D, Torres RJ, Martin-Mola E. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:157–8.
18. Puig JG, de Miguel E, Castillo MC, Rocha AL, Martinez MA, Torres RJ. Asymptomatic hyperuricemia: impact of ultrasonography. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27:592–5.
19. Abhishek A, Courtney P, Jenkins W, Sandoval-Plata G, Jones AC, Zhang W, et al. Brief Report: Monosodium Urate Monohydrate Crystal Deposits Are Common in Asymptomatic Sons of Patients With Gout: The Sons of Gout Study. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:1847–52.
20. Bhadu D, Das SK, Wakhlu A, Dhakad U. Articular cartilage of knee and first MTP joint are the preferred sites to find double contour sign as an evidence of urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricemic individuals. *Acta Reumatol Port*. 2018;43:264–8.
21. Stewart S, Dalbeth N, Vandal AC, 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.
22. Terslev L, Gutierrez M, Christensen R, Balint PV, Bruyn GA, Delle Sedie A, et al. Assessing Elementary Lesions in Gout by Ultrasound: Results of an OMERACT Patient-based Agreement and Reliability Exercise. *J Rheumatol*. 2015;42:2149–54.
23. Christiansen SN, Ostergaard M, Slot O, Fana V, Terslev L. Ultrasound for the diagnosis of gout—the value of gout lesions as defined by the Outcome Measures in Rheumatology ultrasound group. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:239–49.
24. Stewart S, Maxwell H, Dalbeth N. Prevalence and discrimination of OMERACT-defined elementary ultrasound lesions of gout in people with asymptomatic hyperuricaemia: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49:62–73.
25. Li Z, He L, Jiao J, Jia J, Xing H, Zhou T, et al. Musculoskeletal ultrasound evaluates renal injury and predicts renal outcome in patients with gout. *Kidney Dis*. 2022;9:94–103.