

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

Departamento de Medicina Clínica



**LA HIPERURICEMIA COMO FACTOR  
PRONÓSTICO DESPUÉS DE UN SÍNDROME  
CORONARIO AGUDO**

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por:

**D<sup>a</sup> Adriana López Pineda**

Dirigida por:

**Dr. Alberto Cordero Fort**

**Dra. Concepción Carratalá Munuera**

**Dr. Vicente Bertomeu Martínez**

San Juan de Alicante, 2017



## AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, al Dr. Alberto Cordero por crear este registro de pacientes y sus grandes conocimientos, a la Dra. Concha Carratalá por enseñarme a encontrar todo rastro científico en Internet y por sus consejos, y al Dr. Vicente Bertomeu por hacer posible este proyecto y su confianza en mí desde el principio.

A todos los profesionales y compañeros del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de San Juan de Alicante por su colaboración en este registro de pacientes y por ilustrarme en el campo de la cardiología.

Al Dr. Domingo Orozco y el Prof. Vicente Gil por creer en mí desde que llegué al Hospital de San Juan, y al Dr. Jose Antonio Quesada por sus consejos en estadística.

A mis compañeras de batalla que desde que llegué al hospital me han apoyado en todo y me han acompañado durante todo el camino haciéndome olvidar cualquier problema con unas risas.

A mis padres, M<sup>a</sup> Luz y Antonio, por hacer de mí lo que soy gracias a su esfuerzo, dedicación y cariño.

A Juan por sus ánimos día tras día, cariño y comprensión en el proceso.

A mi familia y mis amigas que siempre están ahí.





# ÍNDICE

---



# ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>ABREVIATURAS</b>	<b>9</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	<b>11</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>13</b>
<b>1 INTRODUCCIÓN</b>	<b>17</b>
<b>LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR</b>	<b>17</b>
<b>EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO</b>	<b>29</b>
<b>ÁCIDO ÚRICO</b>	<b>35</b>
<b>HIPERURICEMIA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR</b>	<b>44</b>
<b>2 JUSTIFICACIÓN</b>	<b>51</b>
<b>3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>55</b>
<b>4 MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>59</b>
<b>DISEÑO DE ESTUDIO</b>	<b>59</b>
<b>ÁMBITO DE ESTUDIO</b>	<b>59</b>
<b>POBLACIÓN DE ESTUDIO</b>	<b>60</b>
<b>RESULTADOS DE VALORACIÓN (OUTCOMES)</b>	<b>60</b>
<b>DESCRIPCIÓN DEL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES</b>	<b>61</b>
<b>RECOGIDA Y GESTIÓN DE DATOS</b>	<b>61</b>
<b>VARIABLES DE ESTUDIO: DEFINICIÓN Y MEDIDA</b>	<b>62</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>64</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>65</b>
<b>5 RESULTADOS</b>	<b>69</b>
<b>CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA</b>	<b>69</b>
<b>PRONÓSTICO TRAS EL ALTA HOSPITALARIA</b>	<b>74</b>

ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE	76
ANÁLISIS MULTIVARIANTE POR SUBGRUPOS	77
RECLASIFICACIÓN DE RIESGO DE LA ESCALA DE GRACE	79
<b>6 DISCUSION</b>	<b>87</b>
PREVALENCIA DE LA HIPERURICEMIA EN PACIENTES CON SCA	87
CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA	88
ASOCIACIÓN INDEPENDIENTE DE LA HIPERURICEMIA CON EL PRONÓSTICO CARDIOVASCULAR	89
ANÁLISIS POR SUBGRUPOS	90
ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE MORTALIDAD POR LA ESCALA GRACE	91
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	93
POSIBLES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	94
<b>7 CONCLUSIONES</b>	<b>97</b>
<b>8 BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>101</b>
ANEXO 1: ECUACIONES PARA CALCULAR EL NRI	119
ANEXO 2: DEGRADACIÓN DE LAS PURINAS- FORMACIÓN DEL ÁCIDO ÚRICO	122
ANEXO 3: DIFUSIÓN DE RESULTADOS	123



## ABREVIATURAS

OMS: organización Mundial de la Salud

SCA: síndrome coronario agudo

IMC: índice de masa corporal

IAM: infarto agudo de miocardio

LDL: lipoproteína de baja densidad

PCRs: proteína C reactiva de alta sensibilidad

RR: riesgo relativo

AUC: área bajo la curva

HDL: lipoproteína de alta densidad

NRI: índice de mejora de reclasificación neto

IDI: índice de discriminación integrado

IAMSEST: infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST

ICP: intervención coronaria percutánea

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

XO: xantina oxidasa

ACV: accidente cerebrovascular

HbA1c: hemoglobina glicosilada A1c

TFG: Tasa de filtración glomerular

DE: desviación estándar

HR: hazard ratio

IC95%: intervalo de confianza del 95%



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Modelos de riesgo cardiovascular disponibles en prevención primaria. Adaptación de ruwanpathirana et al. (2015) <sup>31</sup> .....	25
Tabla 2 Características de los modelos predictivos de riesgo más utilizados en prevención secundaria después de un síndrome coronario agudo. De sanz ga (2007) <sup>77</sup> .....	32
Tabla 3 Composición de la escala de riesgo grace 1.0. Adaptada de backus et al. <sup>87</sup> .....	33
Tabla 4 Categorías de riesgo según la puntuación obtenida por grace y periodo de predicción. Adapitado de grace risk table web <sup>88</sup> .....	34
Tabla 5. Características basales de la muestra de estudio.....	71
Tabla 6 Tratamiento al alta .....	73
Tabla 7 Análisis multivariante de variables asociadas con el pronóstico a largo plazo (predictores independientes de evento).....	77
Tabla 8 Análisis multivariante por subgrupos de pacientes.....	79
Tabla 9 Tabla de reclasificación de riesgo comparando el riesgo de mortalidad por cualquier causa calculado con la escala de grace con y sin hiperuricemia.....	82



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Evolución de las tasas de altas hospitalarias por enfermedad coronaria en varios países europeos durante la última década. Por ferreira-gonzález i (2014) <sup>4</sup> .....	18
Figura 2 Número de casos de enfermedad coronaria hospitalizados en 1977-2010 por sexo, según el instituto nacional de estadística. Por dégano ir et al. (2013) <sup>12</sup> .....	19
Figura 3 Estructura de ácido úrico .....	36
Figura 4 Mecanismos potenciales entre la elevación de ácido úrico y los trastornos metabólicos incidentes. De liu et al. (2015) <sup>133</sup> .....	42
Figura 5 Posibles mecanismos por los que el ácido úrico podría mediar en enfermedades cardiovasculares y renales. Adaptada de kanbay et al. (2013) <sup>144</sup> .....	44
Figura 6 curvas de supervivencia de kaplan-meier para mortalidad cardiovascular, mortalidad por cualquier causa y para eventos cardiovasculares mayores, según la presencia o no de hiperuricemia .....	75
Figura 7 curvas de supervivencia de kaplan-meier para mortalidad por cualquier causa en pacientes estratificados por la escala de riesgo grace original, según la presencia o no de hiperuricemia.....	80
Figura 8 curvas roc del modelo predictivo de grace original y del modelo predictivo de grace modificado con la hiperuricemia .....	83





# INTRODUCCIÓN

---





# 1 INTRODUCCIÓN

## LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

### Incidencia y mortalidad

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016, más de 17 millones de personas mueren anualmente por enfermedad cardiovascular, lo que representa aproximadamente el 30% de la totalidad de la mortalidad. Más del 75% de muertes ocurren en países de ingresos bajos y medios. De estas muertes se estima que 7.4 millones se debieron a enfermedad coronaria y 6.7 millones a accidentes cerebrovasculares.<sup>1,2</sup> Según datos estadísticos de 2017, en Europa se estima que cada año la enfermedad cardiovascular causa, en total, 3.9 millones de fallecimientos y 1.8 millones en la Unión Europea, la mayor parte por enfermedad coronaria,<sup>3</sup> lo que supone un 45% de todas las muertes en Europa y el 37% de la Unión Europea.<sup>4,5</sup>

Aunque la mortalidad por enfermedad coronaria ajustada por la edad ha disminuido desde la década de los 80, sobre todo en regiones de renta elevada, la enfermedad cardiovascular continúa siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad, a pesar de las mejoras en los resultados clínicos.<sup>6,7</sup> Esta reducción de la mortalidad se debe tanto a las medidas de prevención secundaria tras un evento coronario como al manejo en la fase aguda de los síndromes coronarios agudos (SCA), al tratamiento de la insuficiencia cardíaca y a la revascularización en la angina de pecho crónica.<sup>8</sup> Por otro lado, el control de los factores de riesgo también ha contribuido a que las tasas de incidencia y mortalidad hayan disminuido, a pesar del aumento del índice de masa corporal medio (IMC) en la población general y la prevalencia de diabetes mellitus.<sup>4</sup>

Por tipología de enfermedades cardiovasculares, la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular son las que causan un mayor número de muertes de etiología cardiovascular. La tercera enfermedad cardiovascular que más muertes produce en nuestro país es la insuficiencia cardíaca.<sup>9</sup> Datos procedentes del Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio Hospitalario II (PRIAMHO II)<sup>10</sup> demostraron que en España, la

mortalidad durante el año posterior a un infarto agudo de miocardio (IAM) era de un 16.4% en pacientes que llegan a ser atendidos en un hospital. Sin embargo, el número de sujetos que fallecen sin llegar a una institución sanitaria es muy alto, y una proporción elevada de sujetos que presentan un IAM fallece antes del primer mes. Las secuelas posteriores a un episodio coronario agudo, como la insuficiencia cardiaca, las arritmias y el riesgo de embolismo sistémico, representan problemas adicionales de salud con una gran carga asistencial. Esta carga asistencial es aún mayor en los pacientes que han padecido un ictus.<sup>11</sup>

En general, la incidencia de la enfermedad coronaria ha disminuido en las últimas décadas en los países occidentales. Sin embargo, datos recientes apuntan a que el impacto de dicha enfermedad es cada vez mayor en países no occidentales y países en vías de desarrollo.<sup>3</sup> La *Figura 1* presenta datos obtenidos a partir de las estadísticas oficiales de la Unión Europea sobre la enfermedad cardiovascular.<sup>3,4</sup>

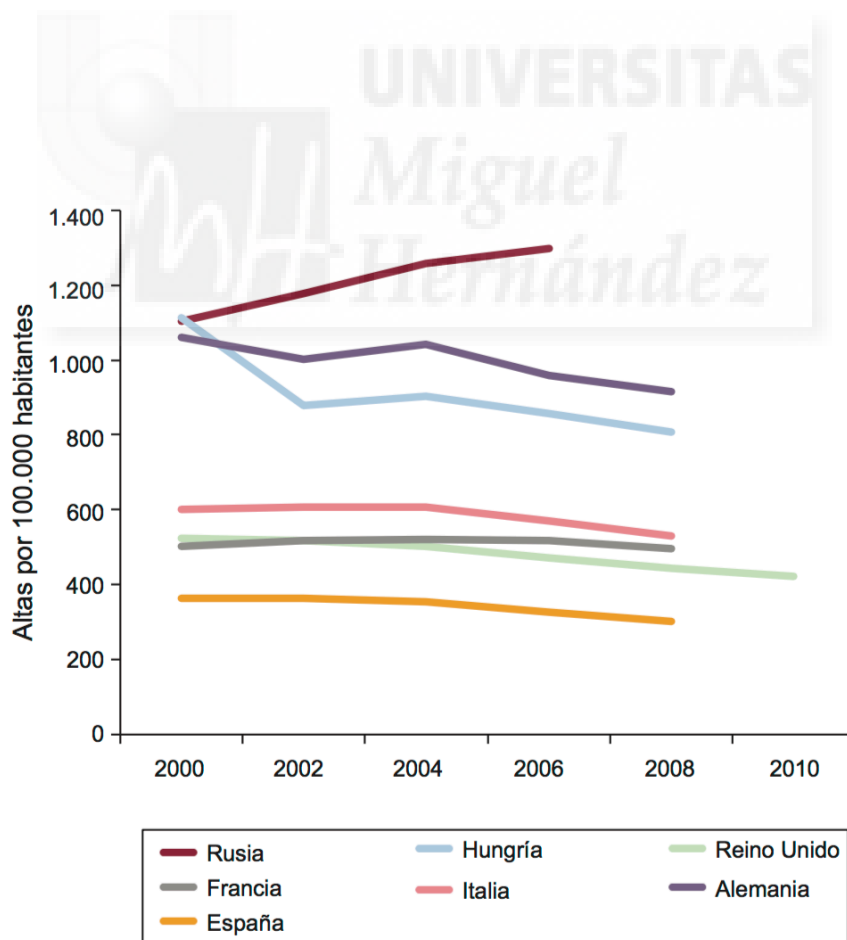


Figura 1 Evolución de las tasas de altas hospitalarias por enfermedad coronaria en varios países europeos durante la última década. Por Ferreira-González I (2014)<sup>4</sup>

En España las altas con diagnóstico de enfermedad coronaria aumentaron de 31 032 en 1977 a 152 190 en 2004, y luego se redujeron a 129 944 en 2010 (Figura 2).<sup>8</sup>

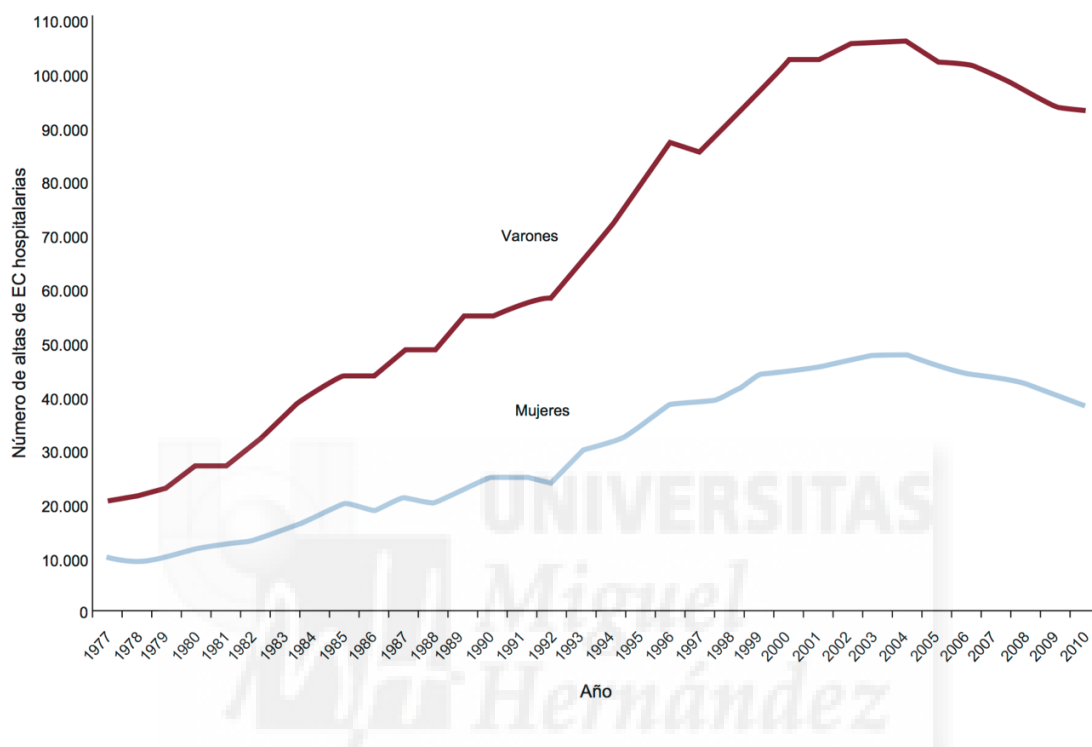


Figura 2 Número de casos de enfermedad coronaria hospitalizados en 1977-2010 por sexo, según el Instituto Nacional de Estadística. Por Dégano IR *et al.* (2013)<sup>12</sup>

El aumento en el primer periodo probablemente se debió en parte a la nueva definición del IAM, el aumento de la población anciana con una tasa de incidencia de síndrome coronario agudo (SCA) más alta que la de los grupos de edad más jóvenes, y a la mejora de la supervivencia tras un evento coronario agudo, que aumenta el número de pacientes con una enfermedad coronaria prevalente y que suelen requerir posteriores reingresos.<sup>12</sup> La incidencia de eventos coronarios aumenta en rápida progresión con la edad y las mujeres tienen tasas correspondientes a 10 años menos que las de los hombres.<sup>13</sup> Aunque actualmente la incidencia de enfermedad coronaria sigue un ritmo decreciente en los países de mayores ingresos, el envejecimiento progresivo de la población y la inmigración hacen

suponer que el número absoluto de episodios coronarios y, por lo tanto, la prevalencia de enfermedad coronaria no disminuirán o incluso aumentarán en un futuro próximo.<sup>4</sup>

## **Prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares**

Como indican los datos, la enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo y, por tanto, su prevención primaria y secundaria son prioridades de salud pública.<sup>14</sup> Además, la enfermedad cardiovascular es una considerable carga económica para la sociedad, en 2017 se estima que los costes relacionados con la enfermedad cardiovascular en la Unión Europea son de 210 000 billones de euros anuales.<sup>5</sup>

La prevención de enfermedad cardiovascular se define como un conjunto coordinado de acciones, a nivel poblacional o dirigidas a un sólo individuo, que tienen como objetivo eliminar o minimizar el impacto de las enfermedades cardiovasculares y las discapacidades relacionadas.<sup>6</sup> Aunque las medidas preventivas, como la ley antitabaco, han logrado reducir las tasas de mortalidad e incidencia de la enfermedad coronaria, todavía persisten las diferencias entre países. Esto se debe tanto a la prevalencia de los factores de riesgo que tiene un determinante social como a una deficiente implementación de las medidas preventivas.<sup>15</sup>

Las medidas preventivas deben ser dirigidas, por un lado, a la población general para promover un estilo de vida saludable y, por otro lado, a nivel individual adaptadas al riesgo total cardiovascular.<sup>6</sup> Una adecuada prevención requiere la evaluación del riesgo de los pacientes, asintomáticos o no, de forma que el tratamiento y las estrategias preventivas puedan individualizarse lo máximo posible y conseguir mayor efectividad. Por tanto, es esencial que los clínicos dispongan de herramientas que permitan una correcta clasificación por categorías de riesgo de los pacientes.<sup>16</sup> La identificación precisa de pacientes con un elevado riesgo cardiovascular evita la sobremedicación de aquellos con un menor riesgo y consigue un uso más eficiente de los recursos médicos.<sup>17</sup>

## Factores de riesgo cardiovascular

Los factores de riesgo cardiovascular son aquellos que se asocian a una mayor probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular: la edad, la dislipemia, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la herencia genética, el estrés, la obesidad y la frecuencia cardiaca, entre otros.<sup>9</sup> La Sociedad Europea de Cardiología y otras sociedades sobre prevención de enfermedades cardiovasculares en directrices de práctica clínica en Europa, y el Instituto Nacional para la Excelencia de la Salud y el Cuidado (NICE) en el Reino Unido, reconocen la importancia de la dislipemia, así como la hipertensión y el tabaquismo, como los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.<sup>18</sup>

El factor de riesgo más común es la hipertensión, con una prevalencia mundial estimada en el 26.4% (972 millones de adultos) en el año 2000 y un aumento previsto del 60% a un total de 1.56 billones de adultos (29.2%) en el año 2025.<sup>19</sup> Las guías de práctica clínica nacionales e internacionales destacan la importancia del control de la hipertensión para prevenir la enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares basándose en los resultados de grandes estudios que demuestran que una reducción de la tensión arterial se asociaba a una reducción en la incidencia de ictus, cardiopatía isquémica y mortalidad vascular.<sup>18</sup>

El papel esencial de la dislipemia, sobre todo la hipercolesterolemia, en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular está documentado más allá de cualquier duda por estudios genéticos, patológicos, observacionales y de intervención.<sup>6</sup> Un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con estatinas en pacientes de riesgo demostró que por cada reducción de 40 mg/dL del nivel de colesterol LDL, había una disminución del 21% en el riesgo de cardiopatía coronaria después de un año de tratamiento.<sup>20</sup> Además, estudios previos han reportado que la reducción de las concentraciones de colesterol LDL en personas de bajo riesgo cardiovascular también disminuye significativamente la incidencia de enfermedad coronaria y otros eventos cardiovasculares.<sup>21</sup>

En cuanto al tabaquismo, se conoce que fumar aumenta el desarrollo de aterosclerosis y fenómenos tromboticos superpuestos. El tabaquismo afecta a la función endotelial, los procesos oxidativos, la función plaquetaria, la fibrinólisis, la inflamación, la oxidación lipídica y la función vasomotora.<sup>6</sup> Doll et al.<sup>22</sup> concluyó en su estudio que un fumador que ha fumado toda la vida tiene un 50% de probabilidad de morir debido al tabaco, y va a perder una media de 10 años de vida. Aunque la tasa de fumadores está disminuyendo en

Europa, el consumo de tabaco sigue siendo muy habitual y está aumentando entre las mujeres, los adolescentes y las personas socialmente marginadas.<sup>23</sup>

Aunque los factores de riesgo cardiovascular tradicionales desempeñan un papel etiológico probado en la enfermedad cardiovascular relacionada con la aterosclerosis, no prevén la aparición de eventos clínicos futuros y, tomados por separado, proporcionan un objetivo terapéutico útil en lugar de herramientas diagnósticas.<sup>24</sup> Con el objetivo de mejorar nuestra comprensión de la biología de la enfermedad y dar cuenta de los casos de enfermedades del corazón que no pueden ser explicados por los factores de riesgo conocidos, hay un interés sustancial en la identificación de nuevos factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares.<sup>25</sup>

## **Biomarcadores cardiovasculares**

El término “biomarcador” fue introducido en 1989 como término Medical Subject Heading (MeSH): "parámetro biológico medible y cuantificable que sirve como índice para la evaluación de la salud y la fisiología."<sup>26</sup> Un biomarcador puede ser una determinación en una muestra biológica (sangre, orina o tejido), puede ser un registro obtenido de una persona (como la tensión arterial o el electrocardiograma) o puede ser un resultado de una prueba de imagen (como la ecocardiografía). Los biomarcadores pueden usarse como herramientas para identificar mejor a los individuos de alto riesgo cardiovascular, diagnosticar la enfermedad de forma temprana y con precisión, y para pronosticar y tratar eficazmente a los enfermos.<sup>27</sup>

Los biomarcadores cardiovasculares tienen el potencial de aumentar la estratificación del riesgo clínico, aunque la mayoría de los biomarcadores actuales tienen sólo un valor predictivo modesto, y existe la necesidad de identificar biomarcadores adicionales de nuevas vías biológicas.<sup>28</sup> Los esfuerzos para identificar nuevos biomarcadores cardiovasculares están en parte justificados porque pueden dar información sobre los fundamentos biológicos de las enfermedades del corazón. Sin embargo, la incorporación de éstos a la práctica clínica es una cuestión aparte. De hecho, los biomarcadores biológicamente informativos no son necesariamente clínicamente informativos. No se

asume que un "biomarcador de riesgo" juegue un papel causal directo en la enfermedad. Un marcador de riesgo podría ser un sustituto de un importante proceso biológico, o servir como un marcador de enfermedad subclínica, pero por sí mismo, generalmente, no es objetivo de tratamiento. Sin embargo, un "factor de riesgo" desempeña un papel etiológico o causal en el desarrollo de la enfermedad, por lo que se espera que un tratamiento que controle este factor reduzca el riesgo de desarrollar una enfermedad.<sup>25</sup> Desde la perspectiva de la estratificación del riesgo, saber si un factor tiene una relación causal con la enfermedad cardiovascular o solamente es un marcador de enfermedad es irrelevante.<sup>6</sup>

En general, los biomarcadores pueden clasificarse en inflamatorios (p. ej., proteína C reactiva de alta sensibilidad [PCRas], fibrinógeno), trombóticos (p. ej., homocisteína, fosfolipasa A2 unida a lipoproteína), marcadores relacionados con la glucosa y los lípidos (p. ej., apolipoproteínas) y marcadores específicos de órgano (p. ej., renales o cardiacos). Sin embargo, estas distinciones no suelen ser relevantes en términos de cálculo general del riesgo cardiovascular.<sup>6</sup>

Para que un biomarcador sea recomendado en la práctica clínica debe ser simple de medir, no invasivo, rentable, reproducible, y proporcionar un valor predictivo y discriminatorio independientemente. Además, debe ofrecer un impacto favorable sobre la morbilidad, la mortalidad y la discapacidad de la enfermedad. Entre los cientos de candidatos biomarcadores circulantes, algunos han demostrado asociaciones estadísticas sólidas con la incidencia de eventos futuros, como es el caso de la PCRas.<sup>24</sup> Este biomarcador es uno de los más estudiados y se ha demostrado coincidente en los grandes estudios clínicos prospectivos como factor de riesgo que integra múltiples factores metabólicos e inflamatorios de bajo grado, con unos riesgos relativos (RR) que se aproximan a los de los factores de riesgo cardiovascular clásicos. No obstante, proporciona sólo un modesto aumento en el valor predictivo de las escalas de riesgo actuales, por lo que su contribución a los métodos de evaluación del riesgo cardiovascular existentes probablemente sea escasa.<sup>29</sup>

## Evaluación del riesgo cardiovascular

La evaluación del riesgo y la modificación del factor de riesgo se han convertido en herramientas esenciales en el manejo de las enfermedades cardiovasculares.<sup>30</sup> Los modelos de predicción de riesgo cardiovascular estiman la probabilidad que tiene un individuo de tener un evento cardiovascular en un periodo de tiempo definido basándose en los niveles o en la presencia de factores de riesgo.<sup>31</sup> Es decir, son modelos de regresión estadística que relacionan el desarrollo de la enfermedad con las características del individuo. A menudo se les llama escalas de riesgo, modelos de estratificación de riesgo o modelos pronósticos. Los factores de riesgo o predictores que están significativamente asociados al acontecimiento de la enfermedad o a la mortalidad están normalmente incluidos en el modelo. Una escala de riesgo puede ser usada para agrupar a los pacientes en diferentes niveles de riesgo de enfermedad.<sup>17</sup>

Durante las tres últimas décadas, numerosos modelos de predicción de riesgo cardiovascular han sido desarrollados.<sup>17</sup> Los modelos disponibles actualmente y más usados en prevención cardiovascular primaria con un periodo de predicción de 10 años se recogen en la *Tabla 1*.<sup>31</sup>



<b>Modelo</b>		<b>Capacidad discriminatoria (AUC)</b>	<b>Predictores de riesgo</b>
Framingham <sup>32</sup>	Hombres	0.76	Edad, sexo, DM, tabaco, TAS, CT/HDL
	Mujeres	0.79	
SCORE <sup>33</sup>	Alto riesgo	0.80	Edad, sexo, DM, tabaco, TAS, CT
	Bajo riesgo	0.75	
ASSIGN SCORE <sup>34</sup>	Hombres	0.73	Edad, sexo, DM, tabaco, TAS, CT/HDL, antecedentes familiares de ECV, AR
	Mujeres	0.77	
QRISK2 <sup>35</sup>	Hombres	0.79	Edad, sexo, DM, tabaco, TAS, TC/HDL, FA, IR, AR, TAS en tratamiento, raza, IMC
	Mujeres	0.82	
PROCAM <sup>36</sup>	Coronario	0.82	Edad, sexo, DM, tabaco, CT/HDL, TAS en tratamiento, IMC
	Cerebral	0.78	
WHO/ISH <sup>37</sup>		NE	Edad, sexo, DM, tabaco, TAS, CT
Reynolds <sup>38</sup>	Hombres	0.71	Edad, sexo, DM, tabaco, TAS, CT/HDL, antecedentes familiares de ECV, PCR
	Mujeres	0.81	
INTERHEART <sup>39</sup> Escala de riesgo modificable	Hombres	0.71	Edad, sexo, DM, tabaco, obesidad, factores psicosociales, físicos y dietéticos, ApoB:A1
	Mujeres	0.74	

Tabla 1 Modelos de riesgo cardiovascular disponibles en prevención primaria. *Adaptación de Ruwanpathirana et al. (2015)*<sup>31</sup>

DM: diabetes mellitus; NE: no especificado; TAS: tensión arterial sistólica; CT: colesterol total; HCL: colesterol HDL; ECV: enfermedad cardiovascular; AR: artritis reumatoide; FA: fibrilación auricular; IR: insuficiencia renal; IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína C-reactiva; ApoB:A1: apolipoproteína B –A1

El modelo de predicción de riesgo más influyente ha sido la escala de Framingham,<sup>32</sup> sin embargo, esta escala no es completamente adecuada para la población europea por lo que se han desarrollado otros modelos diferentes.<sup>40</sup> Las disponibles y validadas en España son la ecuación de SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation),<sup>33</sup> que ha sido recomendada en las guías europeas de prevención cardiovascular,<sup>17</sup> y la ecuación de REGICOR (Registre Gironí del Cor),<sup>41</sup> que es una adaptación de la ecuación de Framingham para población española. Otros modelos también han sido incluidos en las guías de práctica clínica y son recomendados por las autoridades de salud pública,<sup>42</sup> por ejemplo, el sistema de historia clínica electrónica en el Reino Unido ya incluye la escala QRISK2 para calcular el riesgo cardiovascular en un período de 10 años.<sup>43</sup>

Respecto a los modelos de prevención secundaria, están siendo cada vez más utilizados. Battes et al.<sup>44</sup> revisó 16 modelos de predicción de riesgo cardiovascular para prevención secundaria y encontró una capacidad de discriminación en el rango de 0.66 y 0.77. Wilson et al.<sup>45</sup> identificó la edad, el sexo masculino, el tabaco, la diabetes, el IMC, los antecedentes de insuficiencia cardíaca, de fibrilación auricular, las hospitalizaciones por enfermedad cardiovascular en el año previo y el hecho de no ser tratado con estatinas o agentes antiplaquetarios, como determinantes clave de sufrir un nuevo evento cardiovascular.<sup>31</sup> Algunos de los modelos más extendidos y validados en pacientes con SCA, y que en general se han desarrollado para un pronóstico a corto plazo, son las escalas de riesgo TIMI (The thrombolysis In Myocardial Infarction),<sup>46</sup> GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)<sup>47</sup> y PURSUIT (Receptor Suppression Using Integrilin).<sup>48</sup>

La mayoría de modelos de predicción de riesgo están basados en factores de riesgo tradicionales, que hasta hoy siguen siendo los predictores más fuertes.<sup>31</sup> El estudio INTERHEART,<sup>49</sup> un amplio estudio de casos-control de IAM que incluyó a más de 25 000 pacientes a nivel mundial, demostró que los factores de riesgo cardiovascular clásicos, y especialmente su agregación, explicaban el 85-90% de los casos. Por otro lado, Khot et al.<sup>50</sup> demostró en 2003 que aproximadamente entre el 15% y 20% de los pacientes que tenían un infarto de miocardio no tenía ninguno de estos factores de riesgo y eran categorizados de bajo riesgo cardiovascular por los modelos de predicción. Este hecho ha suscitado gran interés en la exploración de nuevos métodos para estimar el riesgo de enfermedades cardiovasculares y mejorar la precisión de las herramientas existentes de evaluación de riesgos de enfermedad cardiovascular.<sup>31</sup>

Los modelos de predicción de riesgo existentes tienen diversas limitaciones, entre ellas la falta de aplicabilidad dependiendo de las zonas geográficas.<sup>24</sup> La validación externa de los modelos de predicción de riesgo es muy importante. La mayoría de ellos han sido desarrollados y validados en poblaciones de Europa o Norte América, aunque la OMS declara que más de tres cuartas partes de la mortalidad cardiovascular ocurre en países de bajos y medios ingresos.<sup>43</sup> Recientemente, se ha desarrollado un modelo predictivo para la población africana y de Sudamérica.<sup>51</sup> Revisiones de la literatura indican que la cantidad de modelos predictivos de riesgo cardiovascular en la población general es muy elevada, mientras que los estudios de validación externa de estos modelos son escasos.<sup>43</sup> Por otro lado, nuevos biomarcadores se han asociado a la enfermedad cardiovascular y no han sido incluidos en los modelos originales.<sup>31</sup> Se ha reconocido que estos biomarcadores pueden ayudar a discriminar mejor en grupos de población clasificados con riesgo intermedio.<sup>52</sup> Por tanto, los objetivos de investigación deberían centrarse en validar los modelos existentes en diferentes poblaciones, en mejorarlos mediante la adición de nuevos biomarcadores, y finalmente en cuantificar el impacto clínico de los modelos de predicción más prometedores.<sup>43</sup>

## Validación de un modelo de riesgo

Un modelo de predicción de riesgo necesita ser validado antes de ser usado en la práctica clínica. La validez es el grado en que las predicciones coinciden con las observaciones reales y tiene dos componentes: calibración y discriminación. La calibración compara el número predicho (o calculado) de eventos con el número observado en cada grupo de pacientes clasificados por niveles de riesgo. En un modelo predictivo bien calibrado, la media del riesgo predicho entre individuos de un mismo grupo de riesgo debería coincidir con la incidencia acumulada observada de ese grupo, lo cual puede ser estimado mediante el método de Kaplan-Meier.<sup>17</sup> Existen varias medidas de calibración, la más popular de las cuales es la estadística de Hosmer-Lemeshow.<sup>25</sup> Por otro lado, la discriminación evalúa el grado en que el modelo distingue entre individuos en los que ocurre el evento y los que no. El método más usado para ello es el cálculo del área bajo la curva ROC (ABC o area under the curve – AUC) o mediante el estadístico C de Harrell que se aproxima al AUC. A partir de un área de 0.7 la discriminación del modelo se considera aceptable. Aunque la curva

ROC es útil para evaluar la calidad de un test diagnóstico, este método tiene deficiencias para evaluar modelos pronósticos.<sup>17</sup>

## Evaluación de nuevos biomarcadores

Si los nuevos biomarcadores mejoran la evaluación del riesgo es una pregunta clave. La existencia de una asociación significativa entre un factor o biomarcador y la enfermedad cardiovascular no garantiza que éste proporcione una predicción efectiva en un individuo. Para evaluar la contribución de un nuevo biomarcador a un modelo de predicción de riesgo, los investigadores comúnmente analizan si el biomarcador mejora la discriminación o calibración de los modelos de riesgo.<sup>25</sup> Estudios recientes que analizaban la discriminación y la calibración de biomarcadores contemporáneos, han reportado que éstos no lograban aumentar de forma significativa el AUC del modelo de riesgo estudiado. Sin embargo, los autores argumentan que la discriminación no es un criterio apropiado para evaluar los biomarcadores.<sup>25,53,54</sup>

Debido a que el método de la curva ROC tiene serias limitaciones para evaluar modelos de predicción de riesgo, otros métodos estadísticos han sido propuestos. Cook et al.<sup>55</sup> propuso la tabla de reclasificación que es un método descriptivo e intuitivo que muestra cómo muchos sujetos son reclasificados añadiendo el nuevo marcador al modelo predictivo estudiado. Y para saber si esa nueva reclasificación era apropiada sugirió un test de reclasificación como una variante del estadístico de Hosmer-Lemeshow en las categorías reclasificadas. Más tarde, Pencina et al.<sup>56</sup> amplió la idea de la reclasificación de Cook introduciendo el índice de mejora de reclasificación neto (NRI, por sus siglas en inglés) que cuantifica la capacidad de un nuevo biomarcador para mejorar la estimación del riesgo considerando aquellos sujetos que sufrieron un evento y los que no de forma separada. Y además añade el índice de discriminación integrado (IDI, por sus siglas en inglés) que es equivalente a la diferencia en la discriminación de las pendientes de ambos modelos<sup>57</sup> (*Anexo 1*). El NRI y el IDI ofrecen un nuevo enfoque para medir la mejora de la predicción de riesgo, sin embargo, este método todavía tiene limitaciones y son medidas de discriminación no de calibración.<sup>17</sup>

La demostración de que un nuevo biomarcador es predictivo de la enfermedad cardiovascular es, por sí misma, una prueba insuficiente de que agrega valor incremental a los modelos de estimación de riesgo existentes. Hlatky et al.<sup>58</sup> proponen estudios prospectivos de seguimiento como el mejor diseño para la evaluación de marcadores pronósticos. Y recomienda que se haga en varias fases, incluyendo la prueba inicial del concepto, la validación prospectiva en poblaciones independientes, la documentación de la información que se añade, la evaluación de los efectos sobre el manejo del paciente y los resultados y resultados de costo-efectividad.

La adición de nuevos factores de riesgo a los modelos existentes ha proporcionado efectos decepcionantes en general. Sin embargo, además de la estimación convencional del riesgo puede ser útil reclasificar correctamente a individuos con riesgo intermedio.<sup>59</sup> Al mismo tiempo, nuevos conocimientos sobre los mecanismos de la enfermedad deberían conducir al desarrollo de terapias preventivas novedosas, independientemente de cómo funcionen los biomarcadores en la estratificación del riesgo.<sup>25</sup> Recientemente, muchos biomarcadores cardiovasculares han sido propuestos o establecidos. Los más extendidos son la PCR, el péptido natriurético cerebral (BNP) y la troponina T e I (TnT, TnI).<sup>31</sup>

## EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

El término síndrome coronario agudo (SCA) se refiere a cualquier grupo de síntomas clínicos compatibles con isquemia miocárdica aguda e incluye angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) e infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST).<sup>60</sup> Los SCA son la manifestación clínica más frecuente y nociva de la enfermedad coronaria.<sup>61</sup>

Aunque la incidencia de IAM y la mortalidad por enfermedad cardiovascular en España se encuentran entre las más bajas del mundo, el número estimado de casos de SCA es especialmente elevado en los varones jóvenes y las mujeres de edad avanzada.<sup>12</sup> Además, el IAM sigue siendo una de las causas más prevalentes de mortalidad en todo el mundo, con las tasas de mortalidad más altas durante el primer mes desde el evento.<sup>62</sup>

Generalmente, en los países de mayores ingresos, las tasas de incidencia/hospitalización por IAM aumentaron en la década de los 80 del siglo XX, se estabilizaron en los años 90 y comenzaron a declinar durante el periodo 1996-2005, manteniéndose una relación varones/mujeres de 2:1.<sup>4</sup> Una revisión reciente de estudios descriptivos de la frecuencia y magnitud del SCA en España estima que en 2013 pudo haber 115 752 diagnósticos de SCA (74 078 en varones y 41 674 en mujeres), de los que 99 823 serían casos de IAM, de los cuales 38 633 habrían fallecido en los primeros 28 días.<sup>12</sup>

Investigadores señalan que la tasa de recurrencia para cualquier evento cardiovascular tras sufrir un SCA puede ser elevada,<sup>63,64</sup> y que la mayoría de eventos cardiacos ocurren principalmente en los primeros doce meses.<sup>65</sup> El registro multinacional GRACE en 2006 mostró una mortalidad del 9.1% durante los primeros 6 meses después de un SCA y una tasa de reinfarto del 7.1%.<sup>66</sup> En España, el estudio DIOCLES en 2012 mostró a los 6 meses una tasa de reinfarto del 1.2% y la mortalidad fue del 3.8% (el 67.1% de causa cardiovascular),<sup>67</sup> mientras que otros estudios han reportado que hasta el 75% de los pacientes con IAM previo sufren una recurrencia en los 3 años posteriores al evento primario.<sup>63,68</sup>

En general, ha habido una reducción sustancial en la incidencia de IAMCEST y un incremento en la incidencia de IAM sin elevación de ST. La mortalidad del IAMCEST está influenciada por muchos factores, entre ellos: la edad, la clase Killip, el retraso en la aplicación del tratamiento, el tipo de tratamiento, la historia previa de infarto de miocardio, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, el número de arterias coronarias afectadas, la fracción de eyección y el tratamiento.<sup>69</sup> Diversos estudios recientes han subrayado un descenso en la mortalidad aguda y a largo plazo después de un IAMCEST, en paralelo con un aumento de la terapia de reperfusión, intervención coronaria percutánea (ICP) primaria, tratamiento antitrombótico moderno y tratamientos de prevención secundaria.<sup>69,70</sup> A pesar de esto, la mortalidad sigue siendo importante y con tasas más elevadas en pacientes de mayor riesgo, lo que justifica los esfuerzos continuos por mejorar la calidad de la atención, la adherencia a las guías y la investigación.<sup>71</sup>

## Diagnóstico y manejo del síndrome coronario agudo

El proceso patológico que subyace al SCA es el desarrollo e inestabilización de placas ateroscleróticas en las arterias coronarias.<sup>72</sup> Aunque la aterosclerosis es un proceso crónico y evolutivo puede presentar abruptas inestabilizaciones por roturas de las placas llevando a la formación de trombosis intraluminal que obstruya total o parcialmente el flujo arterial. Dependiendo de su localización, esta obstrucción puede conducir a un SCA o accidente cerebrovascular (ACV), y puede causar muerte súbita o secuelas graves entre los pacientes que las desarrollan.<sup>73</sup>

El diagnóstico y clasificación del SCA está basado en la revisión de las características clínicas, en las que se incluye los resultados del electrocardiograma y marcadores bioquímicos de necrosis. La angina inestable se define por la presencia de síntomas isquémicos sin elevación de biomarcadores. El término de infarto de miocardio se usa cuando hay evidencia de necrosis en miocardio en el ámbito de una isquemia de miocardio aguda.<sup>74</sup>

En 2005, el estudio INTERHEART reportó que nueve factores de riesgo modificables (niveles de lípidos anormales, tabaco, hipertensión, diabetes, obesidad abdominal, factores psicosociales, actividad física regular, dieta y consumo de alcohol) podrían explicar el 90% del riesgo de IAM atribuible a la población.<sup>31,49</sup> Aggarwal et al.<sup>75</sup> proponen que, además de los factores de riesgo convencionales, muchos otros factores de riesgo y genes tienen un papel importante en la enfermedad cardiovascular, sobre todo en pacientes más jóvenes.

Hoy en día existen tratamientos efectivos para pacientes con SCA que han logrado disminuir drásticamente la mortalidad en la fase aguda. Sin embargo, la optimización de estos tratamientos es conservadora. Para conseguir una mayor reducción del riesgo éste debería de evaluarse de la manera más precisa posible y tomar las medidas preventivas adecuadas.<sup>76</sup> Los objetivos de evaluar el riesgo de los pacientes con SCA son informar y aconsejar al paciente y su familia, identificar a los pacientes con riesgo elevado de muerte o infarto, identificar a aquellos pacientes con bajo riesgo que no requieren estudios invasivos, y así evitar costes y riesgos innecesarios, y planificar la rehabilitación cardíaca y la prevención secundaria tras el episodio agudo.<sup>77</sup>

La estratificación de riesgo de los pacientes con SCA sin elevación de ST (SCASEST) se basa, fundamentalmente, en variables clínicas, electrocardiográficas y angiográficas, así

como en marcadores de daño miocárdico o inflamatorios. La troponina cardiaca (cTn) es un marcador de daño miocárdico que desempeña un papel esencial para la evaluación del resultado en el SCA pero su valor pronóstico no es absoluto.<sup>78</sup> Muchas investigaciones se han centrado en la utilidad de los marcadores inflamatorios en el pronóstico de la enfermedad coronaria. Citocinas, como las interleucinas 6 y 18, y los reactantes de fase aguda, como la proteína amiloide A y la PCR, son marcadores de riesgo y predictores de acontecimientos cardiovasculares.<sup>79</sup> El papel de estos biomarcadores en la toma de decisiones clínicas todavía tiene que ser definido.<sup>78</sup>

Varios modelos de predicción que combinan muchas de estas variables, con el objetivo de adaptar el tratamiento al riesgo individual, han sido propuestos en los últimos años y parecen ser útiles para predecir la aparición futura de muerte o infarto de miocardio en los pacientes ingresados por un SCA con o sin elevación del segmento ST. Los principales modelos de predicción de riesgo en la cardiopatía isquémica son GRACE,<sup>47,66</sup> PREDICT<sup>80</sup> y TIMI<sup>46,81</sup> para síndromes coronarios agudos en general, In-TIME,<sup>82</sup> CPP<sup>83</sup> y GUSTO I<sup>84</sup> para SCA con elevación del segmento ST (SCACEST) y, PURSUIT<sup>48</sup> y GUSTO para SCASEST. En la *Tabla 2* se recogen las características más generales de estos modelos.<sup>77</sup>

Score	Población			Variable principal	Variables en el modelo	Comorbilidad
			N			
TIMI	SCACEST	RCT	14.144	Muerte 30 días	7	no
InTIME	SCACEST	RCT	13.253	Muerte 30 días	3	no
GUSTO	SCACEST	RCT	37.869	Muerte 30 días	5	no
GUSTO	SCACEST	RCT		Muerte 1 año	5	no
CCP	SCACEST	Registro	51.851	Muerte 1 año	8	sí
TIMI	SCASEST	RCT	1.957	M/IAM/Revascularización 14 días		
PURSUIT	SCASEST	RCT	9.461	M y M/IAM 30 días	7	no
PREDICT	SCA	Registro	6.134	Muerte 30 días, 2 y 6 años	7	sí
GRACE	SCA	Registro	11.389	Muerte hospitalaria	8	no
GRACE	SCA	Registro		Muerte 6 meses	5	no
GRACE	SCA	Registro		M/IAM 6 meses	5	no

IAM: infarto agudo de miocardio; M: muerte; RCT: estudio aleatorizado; SCA: síndrome coronario agudo; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Tabla 2 Características de los modelos predictivos de riesgo más utilizados en prevención secundaria después de un síndrome coronario agudo. *De Sanz GA (2007)*<sup>77</sup>



## Escala de riesgo GRACE

Las guías de práctica clínica americana<sup>85</sup> y europea<sup>86</sup> recomiendan el uso de la escala de riesgo GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)<sup>47,66</sup> para evaluar el riesgo de mortalidad en pacientes con SCA. Esta escala surge de un registro internacional de SCA en 94 hospitales y en 14 países diferente, por lo que a priori proporciona buena validez externa. Los pacientes incluidos tenían síntomas de isquemia aguda cardiaca además de resultados consistentes con SCA en el electrocardiograma o concentraciones elevadas de biomarcadores cardiacos o enfermedad arterial coronaria previamente documentada. Inicialmente la versión 1.0 de la escala de GRACE estimaba el riesgo de mortalidad intrahospitalaria, y posteriormente se validó para calcular el riesgo a los 6 meses desde del alta. La escala de GRACE incluye ocho factores de riesgo: clase Killip para insuficiencia cardíaca congestiva, presión arterial sistólica a la presentación en urgencias, frecuencia cardíaca en la presentación en urgencias, edad, nivel de creatinina, paro cardíaco al ingreso, cambios dinámicos del segmento ST y niveles elevados de enzimas cardíacas (Tabla 3).<sup>87</sup>

Clase Killip	Puntos	TAS, mmHg	Puntos	FC latidos/min	Puntos	Edad	Puntos	Nivel Cr, mg/dL	Puntos
I	0	≤80	58	≤50	0	≤30	0	0-0.39	1
II	20	80-99	53	50-69	3	30-39	8	0.40-0.79	4
III	39	100-119	43	70-89	9	40-49	25	0.80-1.19	7
IV	59	120-139	34	90-109	15	50-59	41	1.20-1.59	10
		140-159	24	110-149	24	60-69	58	1.60-1.99	13
		160-199	10	150-199	38	70-79	75	2.00-3.99	21
		≥200	0	≥200	46	80-89	91	>4.0	28

Otros factores de riesgo	Puntos
Parada al ingreso	39
Desviación del segmento-ST	28
Niveles altos de enzimas cardíacas	14

Tabla 3 Composición de la Escala de riesgo GRACE 1.0. *Adaptada de Backus et al.*<sup>87</sup>

TAS: tensión arterial sistólica; FC: frecuencia cardiaca; Cr: Creatinina

Se divide a los pacientes en 3 grupos: bajo, intermedio y alto riesgo según la puntuación obtenida y el periodo de predicción deseado (*Tabla 4*).<sup>88</sup>

	<b>Categoría de riesgo (terciles)</b>	<b>Puntuación de riesgo GRACE</b>	<b>Probabilidad de mortalidad (%)</b>
<b>Mortalidad Intrahospitalaria SCASEST</b>	Bajo	1-108	< 1
	Medio	109-140	1-3
	Alto	141-372	> 3
<b>Mortalidad 6 meses tras el alta SCASEST</b>	Bajo	1-88	< 3
	Medio	89-118	3-8
	Alto	119-263	> 8
<b>Mortalidad Intrahospitalaria SCACEST</b>	Bajo	49-125	< 2
	Medio	126-154	2-5
	Alto	155-319	> 5
<b>Mortalidad 6 meses tras el alta SCACEST</b>	Bajo	27-99	< 4.4
	Medio	100-127	4.5- 11
	Alto	128-263	> 11

Tabla 4 Categorías de riesgo según la puntuación obtenida por GRACE y periodo de predicción. *Adaptado de GRACE Risk Table Web*<sup>88</sup>

Aunque no pueda considerarse exactamente una fórmula de predicción o score, la clasificación de Killip y Kimbal,<sup>89</sup> basada en signos clínicos sencillos de insuficiencia cardíaca, constituye un método muy útil para clasificar a los pacientes con un infarto de miocardio en 4 categorías que guardan una buena correlación con la mortalidad.<sup>77</sup>

Una versión posterior de la escala de riesgo GRACE se desarrolló para evaluar el riesgo a corto y largo plazo después de un SCA, hasta 3 años después del alta (V2.0). El algoritmo empleó los mismos predictores independientes de resultado que la escala original, pero se incorporaron asociaciones no lineales para mejorar la discriminación del modelo. Además, se desarrolló una versión simplificada de la escala de riesgo con sustituciones de creatinina (historia de disfunción renal) y sustituciones para la clase Killip (uso diurético).<sup>90</sup> Todavía son necesarios estudios de validación de esta nueva versión de la escala.

## ÁCIDO ÚRICO

El ácido úrico es un compuesto heterocíclico de carbono, nitrógeno, oxígeno e hidrógeno con la fórmula química  $C_5H_4N_4O_3$  (*Figura 3*) y, en los seres humanos, es el producto final del metabolismo de las purinas.<sup>91</sup> Las purinas surgen del metabolismo de ácidos nucleicos endógenos o procedentes de la dieta, y son degradadas finalmente a ácido úrico, a través de la acción de la enzima xantina oxidasa (XO) (*Anexo 2*),<sup>92-94</sup> principalmente en el hígado y el intestino.<sup>93</sup>

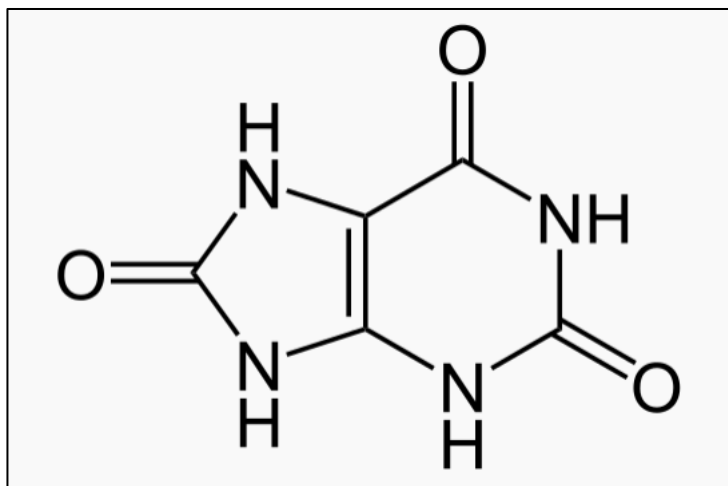


Figura 3 Estructura de ácido úrico

El ácido úrico es un ácido débil ( $pK_a$  5.75) y a pH fisiológico y a  $37^\circ$  se encuentra ionizado aproximadamente en un 98%, por lo que la mayoría se halla en forma de ion urato y en los fluidos extracelulares como urato de sodio. Esta sal tiene escasa solubilidad en agua, y estudios realizados *in vitro* han demostrado que se encuentra en solución saturada a concentraciones algo superiores a las fisiológicas. La solubilidad del urato de sodio varía en función de la temperatura y el pH de los líquidos en los que se encuentra en disolución. Así, se observa que la solubilidad de esta sal disminuye a medida que desciende la temperatura corporal (lo que explica la tendencia de los depósitos de cristales de urato de sodio a localizarse en las articulaciones periféricas) y aumenta cuando el pH es alcalino.<sup>91</sup> Una concentración plasmática de urato superior a 7 mg/dL (0.42 mmol/L) se considera por encima del límite superior, ya que en condiciones fisiológicas, el umbral de saturación se sitúa en 6.8 mg/dL (0.40 mmol/L). Algunos autores abogan por utilizar diferentes puntos de corte para ambos sexos en base a la distribución de los niveles séricos de ácido úrico en la población general, ya que tienden a ser menores en mujeres, especialmente premenopáusicas.<sup>95</sup>

El urato es eliminado del organismo siguiendo dos vías, la renal y la intestinal. La mayor parte del urato excretado ( $\sim 75\%$ ) se pierde en la orina y el resto en el tracto gastrointestinal.<sup>96</sup> Los niveles séricos de ácido úrico se rigen por su producción y las tasas de eliminación. Los riñones manejan urato por múltiples procesos, incluyendo la filtración

glomerular y la reabsorción, la secreción y la absorción postsecretoria en el túbulo convoluto proximal.<sup>97</sup> El manejo del urato por los riñones puede estar influenciado por múltiples factores como el estado del volumen extracelular, el caudal de orina, el pH urinario, la carga de urato y las hormonas. Además, varios fármacos modulan la excreción de urato, incluyendo probenecid, salicilatos, sulfpirazona y ciertos medicamentos utilizados para el tratamiento de la hipertensión, como los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II).<sup>98</sup> Los niveles séricos de ácido úrico están influenciados por factores genéticos (la actividad de sintetizar enzimas o sistemas de transporte renal), raciales y demográficos (sexo, función gonadal en mujeres, obesidad), también por la dieta (alimentos ricos en purinas, fructosa, alcohol), los hábitos (ejercicio, tabaco) y la morbilidad.<sup>99</sup>

En los mamíferos, el ácido úrico se puede catabolizar por la enzima uricasa, y se transforma en alantoína como producto final, que es muy soluble en agua y se elimina por la orina. En los seres humanos, el gen que regula la uricasa se perdió en una serie de mutaciones hace unos 15 a 20 millones de años. El ácido úrico es un antioxidante natural que previene el estrés oxidativo y el daño celular, y puede tener efectos beneficiosos para la salud.<sup>100</sup> El ácido úrico puede actuar como estimulante del sistema nervioso y puede haber inducido la modificación de genes relacionados con el estado de alerta o inteligencia, que hayan provocado cambios favorables en la evolución de nuestra especie.<sup>101</sup> Como muchos cambios genéticos, favorables en un entorno primitivo de alimentos escasos y mucha actividad física, es posible que la hiperuricemia sea la causa de diversos problemas actuales del ser humano. La mayor parte de los mamíferos tienen unos valores de ácido úrico de 1-2 mg/dL, en los humanos con dieta occidental de 4-6 mg/dL.<sup>102</sup> Ante incrementos superiores el ácido úrico puede precipitar en los tejidos en forma de urato de sodio y causar la aparición de gota.<sup>100</sup>

## Hiperuricemia

La hiperuricemia es una concentración excesiva de ácido úrico en la sangre y se debe a un desequilibrio entre la producción y la eliminación del ácido úrico.<sup>95</sup> No hay consenso sobre su definición, muchos investigadores la definen como un nivel sérico de ácido úrico

superior a 7 mg/dL en los hombres y superior a 6 mg/dL en las mujeres, de acuerdo con las recomendaciones de una conferencia de epidemiología celebrada en Roma en 1963.<sup>103</sup> Los criterios del Colegio Americano de Reumatología preliminares para la clasificación de la gota aguda, definen la hiperuricemia como un nivel de ácido úrico por encima de la media más dos desviaciones estándar del nivel promedio de ácido úrico para la población sana por el método utilizado,<sup>104</sup> esta definición es usada por la mayoría de laboratorios de análisis clínicos. La guía de la Sociedad Española de Reumatología define la hiperuricemia como la presencia de una concentración plasmática de urato superior a 7 mg/dL.<sup>95</sup>

La hiperuricemia es una condición necesaria, aunque no suficiente, para la aparición de gota. Por otra parte, se ha definido la hiperuricemia asintomática como la presencia de concentraciones séricas elevadas de urato en ausencia de manifestaciones clínicas de inflamación articular.<sup>95</sup> Sin embargo, los resultados de estudios realizados con ecografía y aspiración de líquido sinovial han demostrado que el depósito de cristales de urato de sodio puede aparecer incluso antes que las manifestaciones clínicas.<sup>105,106</sup>

## Gota

La gota puede definirse como una condición artrítica resultante de la deposición de cristales de urato de sodio en las articulaciones, a consecuencia de una elevación del nivel de ácido úrico por encima del punto de saturación del urato de sodio durante un periodo largo de tiempo. Es considerada como una enfermedad crónica y progresiva si no se reducen los niveles de ácido úrico apropiadamente. Se ha demostrado que varios factores dietéticos o de estilo de vida aumentan el riesgo de gota, ya que aumentan la uricemia, que es el principal factor de riesgo para la cristalización de urato de sodio.<sup>107</sup>

Estudios previos han demostrado un incremento de la prevalencia de hiperuricemia y gota durante las últimas décadas en países desarrollados.<sup>108,109</sup> La prevalencia de la gota oscila entre el 0.03% (Nigeria, hombres) y el 15% (Taiwán, aborígenes), con un valor promedio del 1-2% en los países occidentales. La epidemiología de la gota está estrechamente relacionada con la de la hiperuricemia, su principal factor de riesgo. La prevalencia de hiperuricemia se encuentra en torno al 10%; aproximadamente un 10% de los individuos con hiperuricemia desarrolla gota y entre un 80 y 90% de los pacientes con gota tienen

hiperuricemia. La gota es de cuatro a seis veces más frecuente en hombres que en mujeres.<sup>108</sup>

## Hiperuricemia y patologías asociadas

Estudios epidemiológicos han mostrado que la hiperuricemia está relacionada con una serie de enfermedades y afecciones, como la gota, la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad renal.<sup>110</sup> Estudios más limitados sugieren la asociación del ácido úrico con la diabetes, la obesidad, la dislipidemia o incluso que podría ser parte del grupo de factores del síndrome metabólico.<sup>110</sup> Sin embargo, no está claro si la hiperuricemia es causa o consecuencia de algunas de estas condiciones.<sup>109</sup>

Históricamente, el ácido úrico ha sido considerado un marcador para las patologías mencionadas. Sin embargo, estudios recientes muestran evidencia de que el ácido úrico podría tener un papel en el desarrollo o progresión de estas patologías. En consecuencia, la manipulación de las concentraciones de ácido úrico está siendo investigada para el tratamiento de algunas de estas patologías.<sup>110</sup>

### *Hiperuricemia y enfermedad renal*

Varios estudios con resultados contradictorios han investigado la relación entre la hiperuricemia y la enfermedad renal crónica.<sup>111</sup> Algunos de ellos encontraron una asociación positiva independiente entre la hiperuricemia y una mayor incidencia y/o progresión de la enfermedad renal.<sup>112,113</sup> Levy et al. concluyeron mediante un estudio de cohortes retrospectivo de base poblacional que la hiperuricemia es un factor de riesgo independiente para la disminución de la función renal. Sus resultados mostraron que los pacientes tratados con terapias reductoras de uratos con un nivel de ácido úrico menor de 6 mg/dL obtuvieron una reducción significativa de los eventos del 37%.<sup>114</sup> Además, los datos de un reciente meta-análisis apuntan que el alopurinol puede retardar la progresión de la enfermedad renal.<sup>115</sup>

Por el contrario, los resultados de otros autores no apoyan que el ácido úrico sea un factor de riesgo para la enfermedad renal, aunque sí podría reflejar la severidad de ésta.<sup>116,117</sup> La hiperuricemia puede deberse a la disminución de la excreción renal de ácido úrico.<sup>102</sup> El efecto del alopurinol sobre la progresión de la enfermedad renal es incierto en el meta-análisis de Bose et al.<sup>118</sup>

Por tanto, después de años de investigación científica, el verdadero significado del ácido úrico sigue siendo debatido y todavía no se conoce si la hiperuricemia es causal, compensatoria, coincidente, o es sólo un epifenómeno de la enfermedad renal. La dificultad se debe principalmente a las complejas correlaciones y las interacciones entre el ácido úrico y los factores de riesgo para enfermedad renal. Ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y con un tamaño muestral adecuado son necesarios para resolver esta cuestión.<sup>111</sup>

### ***Hiperuricemia e hipertensión***

La asociación de la hiperuricemia con la hipertensión se ha investigado durante más de 130 años,<sup>119</sup> pero todavía no existe una respuesta clara de si el ácido úrico es la causa o consecuencia de la hipertensión. Los resultados de meta-análisis previos indican que los niveles altos de ácido úrico sérico aumentan el riesgo de incidencia de hipertensión y, por tanto, confirman que la hiperuricemia es un factor de riesgo independiente del desarrollo de la hipertensión, aunque no pueden establecer la causalidad del ácido úrico como factor causal en la hipertensión.<sup>120,121</sup> El problema es que los estudios que indican que el ácido úrico es un factor de riesgo independiente no controlan adecuadamente otros factores de riesgo ya conocidos.<sup>121</sup>

La fisiopatología de la hiperuricemia en el sujeto hipertenso puede ser múltiple.<sup>122</sup> Por un lado, la reducción de la excreción de uratos puede estar asociada al tratamiento diurético, al daño vascular renal ocasionado por la hipertensión,<sup>123,124</sup> o a la resistencia selectiva a la acción de la insulina que con frecuencia acompaña a la hipertensión arterial que causa un aumento de la reabsorción de uratos reduciendo así su excreción.<sup>124</sup> Por otro lado, la hiperuricemia puede deberse a la producción de uratos a causa de la disfunción endotelial presente en la hipertensión que puede ocasionar una hipoxia tisular con aumento de los sustratos y aumento de la actividad de la enzima XO.<sup>125</sup> Además, la sobreactividad de XO



es una fuente de radicales libres,  $O_2^-$  y  $H_2O_2$ , implicados a su vez en la disfunción endotelial y en la aparición de insulinoresistencia.<sup>122</sup>

Aunque la evidencia científica confirma que existe una asociación independiente entre la hiperuricemia y la hipertensión, y que el ácido úrico podría ser un biomarcador, tanto para el daño renal como para el estrés oxidativo, se necesitan más estudios que puedan explicar el posible mecanismo por el que el ácido úrico inicia la respuesta hipertensiva.<sup>126,127</sup> Además, habría que confirmar el beneficio de bajar el ácido úrico en la presión sanguínea a través de ensayos clínicos.<sup>126</sup>

### ***Hiperuricemia y diabetes mellitus***

Durante mucho tiempo se ha planteado la hipótesis de que la hiperuricemia podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2, pero la asociación causal entre la hiperuricemia y la diabetes tipo 2 sigue siendo discutido. Puesto que los niveles altos de ácido úrico en sangre se asocian a menudo con factores de riesgo ya establecidos de diabetes, como el consumo de alcohol y el síndrome metabólico, todavía no está claro si el ácido úrico sérico es un marcador de riesgo o un factor de riesgo independiente para la diabetes.<sup>128</sup>

Recientes meta-análisis muestran evidencia de que las personas con hiperuricemia tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 que las que no, independiente de otros factores de riesgo asociados.<sup>128,129</sup> Sin embargo, aunque estos estudios incluyen los factores de riesgo de incidencia de diabetes más establecidos actualmente, podría haber otros factores de confusión aún desconocidos que contribuyan a la asociación observada, como puede ser la dieta.<sup>128</sup> Por ejemplo, por un lado, un elevado consumo de alimentos ricos en purina<sup>130</sup> y fructosa<sup>131</sup> puede inducir el desarrollo de hiperuricemia, y por otro, se cree que la dieta juega un papel importante en el desarrollo de la diabetes tipo 2.

Varios mecanismos biológicos podrían estar implicados en la asociación entre la hiperuricemia y el desarrollo de la diabetes tipo 2. La hiperuricemia se asocia con estrés oxidativo,<sup>132</sup> que desempeña un papel importante en la patogénesis de la diabetes tipo 2. Se ha demostrado que la hiperuricemia induce disfunción endotelial y que el ácido úrico puede inhibir la biodisponibilidad del óxido nítrico que es necesario para captar la glucosa

estimulada por la insulina causando la insulinoresistencia<sup>133,134</sup> y, por tanto, la diabetes (Figura 4).

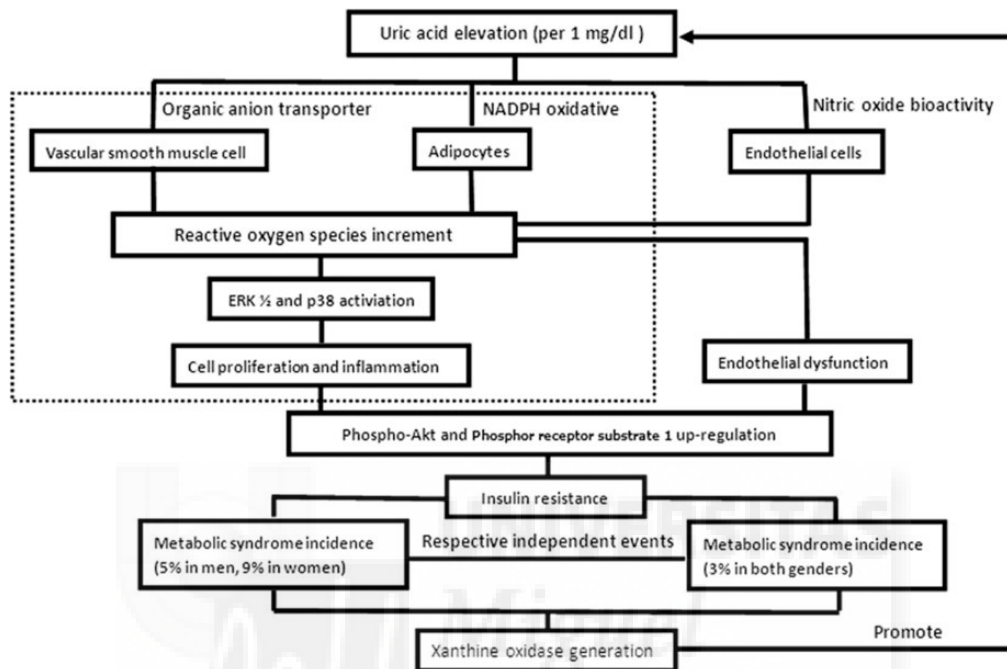


Figura 4 Mecanismos potenciales entre la elevación de ácido úrico y los trastornos metabólicos incidentes. De Liu et al. (2015)<sup>133</sup>

Por otro lado, otros estudios indican que la hiperinsulinemia como consecuencia de la insulinoresistencia provoca un aumento de la concentración de ácido úrico tanto por la reducción de la secreción de ácido úrico renal<sup>135</sup> como por la acumulación de sustratos para la producción de ácido úrico.<sup>136</sup>

### *Hiperuricemia y obesidad*

Se considera que la acumulación de grasa visceral conduce a la resistencia a la insulina. El mecanismo que podría explicarlo es el resultado de una lesión directa al sistema de

receptores de insulina por el exceso de ácidos grasos libres en la vena porta.<sup>137</sup> Por tanto, la obesidad predispone a la diabetes tipo 2 y en pacientes obesos se ha reportado un aumento en la producción hepática de ácido úrico, lo que sugiere un posible vínculo entre obesidad, diabetes y ácido úrico.<sup>138</sup>

Por otra parte, estudios realizados in vitro, establecen que el ácido úrico incrementa la lipogénesis de novo hepática y reduce la oxidación de ácidos grasos, promoviendo el almacenamiento de grasa corporal y el desarrollo de obesidad y patologías asociadas.<sup>139</sup>

### ***Hiperuricemia y dislipemia***

Los trastornos de los lípidos, especialmente la hipertrigliceridemia, siempre han estado relacionados con la hiperuricemia.<sup>140,141</sup> Pero en este caso no se ha encontrado una asociación independiente de otros factores como la obesidad, el síndrome metabólico o la enfermedad cardiovascular. Tampoco se ha propuesto un mecanismo metabólico que explique que la hiperuricemia pueda causar o pueda ser consecuencia de una elevación de lípidos en sangre.

### ***Hiperuricemia y síndrome metabólico***

El síndrome metabólico se compone de un conjunto de enfermedades que a menudo coexisten: obesidad abdominal, la alteración en la regulación de la glucosa o hiperglicemia, dislipidemia, e hipertensión. El vínculo patofisiológico común de estas enfermedades es la resistencia a la insulina. Todos los trastornos clínicos del síndrome metabólico son factores de riesgo para el sistema vascular y la diabetes mellitus tipo 2.<sup>142</sup>

Después de conocer las posibles asociaciones de la hiperuricemia con los componentes del síndrome metabólico, es normal pensar que pueda haber una relación entre el síndrome metabólico y la hiperuricemia. Encontramos estudios recientes que asocian un mayor nivel de ácido úrico con una mayor incidencia de síndrome metabólico, entre ellos el estudio PREDIMED<sup>143</sup> que incluyó hombres y mujeres de entre 55 y 80 años, sin hipertensión, sin los triglicéridos aumentados y con un nivel de colesterol HDL adecuado. Los autores, incluso, sugieren que la hiperuricemia podría ser incluida como un componente adicional del síndrome metabólico.

## HIPERURICEMIA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Con la introducción de la dieta occidental rica en alimentos que pueden elevar el nivel del ácido úrico, como la fructosa de los azúcares añadidos, en los últimos años se ha observado un aumento en los niveles de ácido úrico paralelo a un marcado incremento de la enfermedad cardiovascular, obesidad, diabetes e insuficiencia renal (*Figura 5*).<sup>144</sup>

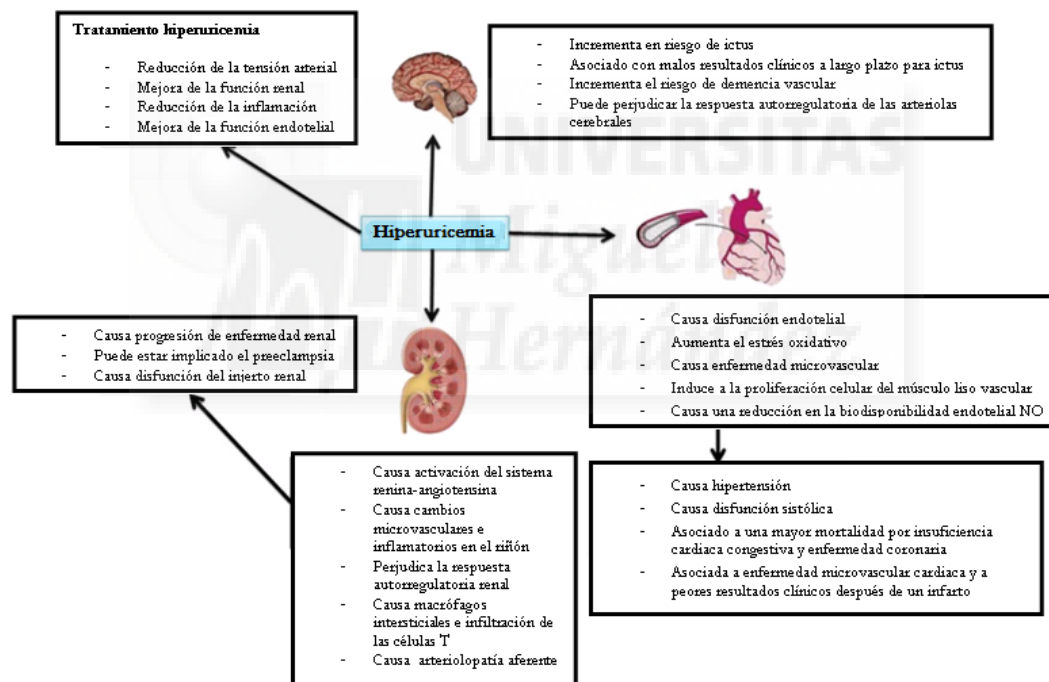


Figura 5 Posibles mecanismos por los que el ácido úrico podría mediar en enfermedades cardiovasculares y renales. *Adaptada de Kanbay et al. (2013)*<sup>144</sup>

Desde finales del siglo XIX, muchos investigadores han sugerido que hay una asociación entre los niveles altos de ácido úrico y la enfermedad cardiovascular.<sup>119,145,146</sup> Desde

entonces muchos estudios epidemiológicos han encontrado una relación significativa entre la hiperuricemia y algunas condiciones cardiovasculares como la hipertensión, el ACV, la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca o la enfermedad vascular periférica.<sup>144</sup> Han demostrado a través del análisis multivariante que la hiperuricemia es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y/o la morbilidad y mortalidad cardiovascular, especialmente en pacientes hipertensos o con insuficiencia cardíaca.<sup>94,100</sup> Sin embargo, no todos los estudios confirman esta hipótesis cuando tienen en cuenta otros factores de riesgo. Por ejemplo, el estudio Framingham Heart<sup>147</sup> reportó que, al ajustar por los factores de riesgo cardiovascular conocidos, el nivel de ácido úrico no se asociaba con la enfermedad coronaria ni con la mortalidad cardiovascular ni por cualquier otra causa, y concluía que cualquier asociación aparente entre el ácido úrico y la enfermedad cardiovascular era probablemente debida a la relación del ácido úrico con otros factores de riesgo cardiovascular ya conocidos.

Esta asociación también ha sido estudiada en varios meta-análisis obteniendo resultados discordantes. Wheeler et al.<sup>148</sup> no encontraron una asociación significativa entre el nivel de ácido úrico elevado y la enfermedad coronaria en el análisis combinado de ocho estudios con ajuste por posibles factores de confusión. En un meta-análisis de 26 estudios elegibles, Kim et al.<sup>149</sup> mostraron que la hiperuricemia podía aumentar marginalmente la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria y la mortalidad independientemente de los factores de riesgo tradicionales. Más recientemente, en un meta-análisis de 11 estudios, Zhao et al.<sup>150</sup> demostraron una relación significativa, aunque modesta, entre un nivel alto de ácido úrico y la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa. En 2016, el meta-análisis de Braga F et al.<sup>146</sup> mostró que la hiperuricemia incrementa el riesgo de sufrir eventos coronarios en la población general, principalmente en mujeres.

La hiperuricemia aumenta progresivamente al incrementar los valores de presión arterial, con la insuficiencia renal, con la edad, y, en general, aumenta cuando los factores de riesgo cardiovascular son numerosos.<sup>102,151</sup> En consecuencia, valorar si el incremento del ácido úrico es sólo un epifenómeno que acompaña al daño vascular y renal causado por la hipertensión y por el resto de factores de riesgo cardiovascular mayores, o si es un factor de riesgo que causa por sí mismo daño tisular directamente, es un tema de debate.<sup>100</sup> Y algunos autores sugieren la posibilidad de que la hiperuricemia sea más bien un marcador de riesgo que un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular.<sup>152</sup> Como consecuencia de estas discrepancias, los niveles séricos de ácido úrico no se consideran

hasta la fecha como un factor de riesgo cardiovascular por las principales sociedades profesionales,<sup>6,42</sup> y los algoritmos más frecuentes para calcular el riesgo cardiovascular (Framingham, SCORE, Sociedad Europea de Hipertensión Arterial, GRACE, TIMI) no lo incluyen para el cálculo del riesgo.<sup>100</sup>

## **La hiperuricemia y la insuficiencia cardiaca**

La asociación de la hiperuricemia con malos resultados clínicos en pacientes con insuficiencia cardiaca ha sido documentada previamente.<sup>153</sup> Por tanto, el ácido úrico puede ser útil para el pronóstico entre aquellos con insuficiencia cardíaca preexistente. Sin embargo, aún son necesarios estudios de investigación que evalúen la capacidad predictiva de la concentración de ácido úrico cuando se añade a los predictores conocidos de mortalidad por insuficiencia cardiaca.<sup>154</sup>

En 2014 se publicó un meta-análisis que apoya tanto una asociación entre la hiperuricemia y los resultados clínicos en sujetos con insuficiencia cardiaca, como una asociación entre el ácido úrico y la incidencia de insuficiencia cardiaca.<sup>155</sup> Uno de los autores que encontraron resultados que apoyaban esta asociación es Krishnan E.<sup>156</sup> que propone la hiperuricemia como un biomarcador útil para estimar el riesgo de insuficiencia cardíaca e investigaron esta hipótesis utilizando los datos del estudio Framingham Offspring. Se observó que la incidencia de insuficiencia cardíaca entre aquellos con concentraciones séricas de ácido úrico mayores a 6.3 mg/dL fue 6 veces mayor que entre los pacientes con ácido úrico menor de 3.4 mg/dL.

## **La hiperuricemia y el accidente cerebrovascular**

La asociación de la hiperuricemia con el ACV también ha sido estudiada durante décadas, y los resultados han sido diferentes. Por un lado, encontramos estudios que confirman la hipótesis de que sí existe una asociación independiente de otros factores, como Weir et

al.<sup>157</sup> que realizaron un estudio retrospectivo y encontraron que la concentración de ácido úrico en sangre medida dentro de las primeras 24 horas después del ingreso por ACV agudo es un marcador independiente de resultados clínicos y puede predecir futuros eventos vasculares en los 90 días después del ictus índice. Un reciente meta-análisis de estudios observacionales prospectivos<sup>158</sup> sobre hiperuricemia y riesgo de ACV también demostró un riesgo significativamente mayor tanto de incidencia de ACV (RR 1.47; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.19-1.76) como de mortalidad (RR 1.26; IC del 95%: 1.12-1.39), basado en estudios ajustados por factores tradicionales de riesgo de ictus tales como edad, sexo, hipertensión, hipercolesterolemia y glucosa en sangre. Por otro lado, los resultados del estudio de Chiquete et al.<sup>159</sup> en 2013 apoyan la hipótesis de que el ácido úrico es más un marcador de la magnitud del infarto cerebral que un predictor independiente de resultados adversos en pacientes que han sufrido un ACV.

Mientras unos autores reportan que los niveles altos de ácido úrico predicen una tasa mayor de eventos adversos en pacientes que han sufrido un ACV y recomiendan que se investigue el efecto de terapias que reduzcan los niveles de ácido úrico,<sup>167</sup> otros, como Llull et al.,<sup>160</sup> estudian la administración de ácido úrico en pacientes con ACV isquémico agudo para mejorar los resultados clínicos, ya que un nivel bajo de ácido úrico se ha asociado con una mayor prevalencia y peor desarrollo clínico de varias enfermedades neurodegenerativas e inflamatorias del sistema nervioso central.

## La hiperuricemia y el síndrome coronario agudo: estado actual

Algo menos conocido es el papel del nivel de ácido úrico como predictor de riesgo de resultados clínicos después de un IAM, especialmente en pacientes de alto riesgo.<sup>161</sup> En los últimos años, varios investigadores han estudiado el nivel del ácido úrico en sangre de los pacientes al ingresar por un SCA con el objeto de predecir los resultados clínicos.<sup>162</sup> Kojima et al.<sup>163</sup> realizaron un estudio retrospectivo en el que incluyeron 1124 pacientes y concluyeron que el nivel de ácido úrico es un marcador adecuado para predecir futuros eventos adversos relacionados con el IAM, y que la combinación de la clasificación de Killip y el nivel de ácido úrico es un buen predictor de mortalidad en pacientes con IAM. Los resultados de Lazzeri et al.<sup>164</sup> sugieren que en la fase aguda de IAMCEST, pacientes

sometidos a ICP, el ácido úrico tiene un papel pronóstico de mortalidad intrahospitalaria. Además, un meta-análisis publicado en 2016 demostró que la hiperuricemia estaba asociada a un 46% más de riesgo de sufrir eventos adversos después de una ICP.<sup>1655</sup> Sin embargo, todavía existe controversia respecto al ácido úrico como posible factor de riesgo pronóstico de eventos adversos en pacientes con IAM. El mismo autor, Lazzeri et al.,<sup>166</sup> en un estudio posterior, encontró que en pacientes con IAMCEST sometidos a ICP la hiperuricemia no estaba asociada independientemente con la mortalidad temprana cuando se ajustan por la función renal y el grado de daño miocárdico. La evidencia científica en cuanto a cómo la hiperuricemia afecta al pronóstico a largo plazo después de un SCA es más escasa.

## Posibles mecanismos

Los mecanismos a través de los cuales la hiperuricemia puede afectar el pronóstico en estos pacientes son inciertos. El ácido úrico es el producto final del metabolismo de la purina, esta reacción es una fuente importante de radicales libres de oxígeno y aniones superóxido, que va junto con un aumento en el estrés oxidativo y mayor deterioro del sistema de óxido nítrico.<sup>167</sup>

El óxido nítrico, que es conocido por ser un potente vasodilatador, es importante para mantener el tono vascular. La síntesis de óxido nítrico se interrumpe y su degradación se acelera por una actividad excesiva de los radicales libres. Esta condición altera las funciones de la vasodilatación dependiente del endotelio, una condición conocida como disfunción endotelial. La disfunción endotelial es el primer paso para el inicio de la aterosclerosis.<sup>168</sup>





# JUSTIFICACIÓN

---



## 2 JUSTIFICACIÓN

La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo y, por tanto, su prevención primaria y secundaria son prioridades de salud pública.

La mayoría de modelos de predicción de riesgo están basados en factores de riesgo tradicionales y tienen diversas limitaciones, por lo que es necesario el estudio de nuevos biomarcadores que mejoren los modelos.

El nivel de ácido úrico en sangre puede ser una herramienta útil que ayude a estratificar el riesgo de enfermedad cardiovascular y los modelos de estratificación de riesgo en pacientes con IAM, como la escala de riesgo GRACE podrían beneficiarse al incluir el ácido úrico, ya que es un marcador que se puede obtener fácilmente y a bajo coste.

A pesar de la extensa investigación, el papel del ácido úrico como predictor de riesgo potencial de eventos adversos en pacientes con SCA continúa siendo un tema de controversia por ser un parámetro relacionado con condiciones patológicas ya reconocidas como factores de riesgo cardiovascular.





# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---



### 3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

#### **Hipótesis**

La hiperuricemia en pacientes con síndrome coronario agudo está asociada a mayor mortalidad cardiovascular, a mayor mortalidad por cualquier causa y a mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores independientemente de otros factores de riesgo.

#### **Objetivo principal**

Analizar el valor pronóstico de la hiperuricemia a medio-largo plazo en una población real de pacientes diagnosticados de síndrome coronario agudo

#### **Objetivos secundarios**

1. Determinar la prevalencia de la hiperuricemia en una muestra de pacientes que ingresan por síndrome coronario agudo en el Hospital Universitario de San Juan de Alicante desde diciembre de 2008 hasta diciembre de 2013.
2. Determinar la contribución de la hiperuricemia en la mortalidad cardiovascular después de un síndrome coronario agudo independientemente de los factores de riesgo tradicionales.
3. Determinar la contribución de la hiperuricemia en la mortalidad por cualquier causa después de un síndrome coronario agudo independientemente de los factores de riesgo tradicionales.
4. Determinar la contribución de la hiperuricemia en los acontecimientos cardiovasculares mayores ocurridos después de un síndrome coronario agudo independientemente de los factores de riesgo tradicionales.
5. Determinar la contribución de la hiperuricemia en la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa en una población de pacientes sin signos de insuficiencia renal

- después de un síndrome coronario agudo independientemente de los factores de riesgo tradicionales.
6. Determinar la contribución de la hiperuricemia en la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa en una población de pacientes no diabéticos después de un síndrome coronario agudo independientemente de los factores de riesgo tradicionales.
  7. Determinar la contribución de la hiperuricemia en la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa en una población de pacientes no hipertensos después de un síndrome coronario agudo independientemente de los factores de riesgo tradicionales.
  8. Validar el modelo predictivo de riesgo GRACE (V1.0) como predictor de mortalidad a largo plazo tras sufrir un síndrome coronario agudo en el Hospital Universitario San Juan de Alicante en el periodo entre el 2008 - 2013.
  9. Comparar el riesgo de mortalidad estimado por el modelo predictivo GRACE de los pacientes hiperuricémicos con el riesgo de mortalidad de los pacientes con niveles de ácido úrico normal en el ingreso por síndrome coronario agudo.
  10. Evaluar la reclasificación del riesgo de mortalidad estimado con un modelo de GRACE modificado que incluye la hiperuricemia como factor pronóstico después de un síndrome coronario agudo.





# MATERIAL Y MÉTODOS

---



## 4 MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño de estudio

Este estudio tiene un diseño observacional analítico de cohortes ambispectivo, puesto que no se manipuló ninguna variable ni se realizó una intervención sobre los pacientes y la información se recopiló de manera retrospectiva y prospectiva.

En diciembre de 2008 se inició el registro prospectivo de todos los ingresos no programados en la Unidad de Hemodinámica de la sección de Cardiología del Hospital Universitario de San Juan de Alicante. Este registro se realizó de forma continua hasta diciembre de 2013 y todos los pacientes incluidos fueron seguidos desde su inclusión hasta octubre de 2016 o hasta que ocurrió el primer evento objeto de estudio. Los datos de los pacientes incluidos en este registro observacional se han utilizado para desarrollar varios estudios de investigación con objetivos diferentes.<sup>169-177</sup> El presente objetivo de investigación fue planteado posteriormente, de manera que se recogió el valor del nivel del ácido úrico de forma retrospectiva para todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión del estudio y ninguno de exclusión.

### Ámbito de estudio

Este estudio de investigación se realizó en el ámbito de la atención hospitalaria y en un único centro. El Hospital Universitario de San Juan de Alicante se encuentra en la localidad de San Juan de Alicante junto al campus de San Juan de la Universidad Miguel Hernández. Este centro cuenta con una unidad de hemodinámica integrada en el servicio de cardiología que participa desde el año 2013 en el plan Código Infarto de la Conselleria de Sanitat de la Comunidad Valenciana, como unidad acreditada de primer nivel, y que da servicio las 24 horas del día los 7 días a la semana. La población de los departamentos de salud de Dénia, Villajoyosa y San Juan de Alicante dispone de un servicio que posibilita el traslado al hospital de San Juan y el tratamiento inmediato de un infarto de miocardio. La población

adscrita al Hospital de San Juan de Alicante es de 219 507 habitantes y en la actualidad cuenta con 390 camas y más de 1 400 trabajadores. Respecto a la actividad asistencial de este centro hospitalario, en 2015 se produjeron 18 179 ingresos urgentes y programados, se realizaron 14 575 intervenciones urgentes y programadas, de las cuales más de 1 100 fueron intervenciones coronarias, y la estancia media ese mismo año fue de 5.4 días.<sup>178</sup>

## Población de estudio

Se incluyeron todos los pacientes ingresados consecutivamente en el servicio de Cardiología del Hospital Universitario de San Juan de Alicante, desde el mes de diciembre de 2008 hasta diciembre de 2013, con el diagnóstico primario y definitivo de SCA.

El diagnóstico de SCA, siguiendo la definición de la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología,<sup>86</sup> se basó en los siguientes criterios:

1. dolor torácico agudo;
2. cambios significativos en el electrocardiograma de 12 derivaciones que indiquen lesión o isquemia miocárdica;
3. y/o elevación de biomarcadores séricos de daño de miocardio.

Y se clasificó en SCASEST o SCACEST según los resultados del electrocardiograma.<sup>179</sup>

Se excluyeron todos aquellos pacientes que murieron dentro de las 24 horas desde la admisión, aquellos de quienes no se obtuvo la determinación del nivel de ácido úrico durante el ingreso por alta hospitalaria prematura y/o los pacientes que no proporcionaron su consentimiento para participar en el estudio.

## Resultados de valoración (outcomes)

El resultado de valoración primario en esta investigación fue la mortalidad cardiovascular. Los resultados de valoración secundarios fueron mortalidad por cualquier causa y evento cardiovascular mayor. El evento cardiovascular mayor se define como SCA no fatal,

revascularización no programada, o rehospitalización por cualquier enfermedad cardiovascular, incluyendo insuficiencia cardíaca, ACV o angina inestable.

## Descripción del seguimiento de los pacientes

Después de obtener el alta hospitalaria, se realizó el seguimiento de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio hasta el mes de octubre de 2016, o hasta que fallecieran o sufrieran un primer evento cardiovascular mayor. El seguimiento de los pacientes fue llevado a cabo a través de las consultas externas de rutina en el servicio de cardiología y/o llamadas telefónicas al paciente o familiares en algunos casos. La determinación de los eventos durante el seguimiento se realizó mediante revisión de la historia clínica (única en la Comunidad Valenciana).

## Recogida y gestión de datos

En la visita de inclusión, es decir, durante la hospitalización, se recogieron las variables demográficas, información sobre hábitos tóxicos, factores de riesgo cardiovascular, historia médica previa, datos de los análisis clínicos realizados durante su hospitalización, signos vitales al ingreso, datos principales de pruebas diagnósticas durante el ingreso y la información sobre el tratamiento del paciente (farmacológico e intervencionista). Toda esta información se registra en la práctica clínica habitual en la historia clínica electrónica del paciente y en el informe de alta hospitalaria realizado por su cardiólogo. Durante el periodo de estudio la historia clínica del centro de estudio era mixta. Por un lado, todas las asistencias médicas y registros hospitalarios, informes clínicos de atención primaria, atención especializada y urgencias, así como informes de altas hospitalarias e intervenciones médicas se registraban en el sistema médico electrónico centralizado. Por otro lado, otra información, como los resultados del electrocardiograma o las imágenes de la ecocardiografía, se almacenaba en formato papel.

En diciembre de 2008, cuando comenzó el registro prospectivo de pacientes con SCA en el servicio de Cardiología del Hospital Universitario de San Juan de Alicante, se creó un cuaderno de recogida de datos electrónico utilizando como motor de base de datos

Microsoft Access 2007. En esta base de datos, que se encontraba en una carpeta compartida por los investigadores, se introducía toda la información de las variables de estudio cuando el paciente recibía el alta, a excepción del resultado de la concentración del ácido úrico en sangre.

Posteriormente, en 2016, ya finalizado el registro de pacientes para este estudio, se revisaron los informes del laboratorio de análisis clínicos y se recogió el resultado de la determinación de ácido úrico en sangre durante la hospitalización de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. Los datos fueron introducidos en la misma base de datos creada para el registro inicial.

## Variables de estudio: definición y medida

Las variables demográficas recogidas fueron **edad**, **sexo** y **raza**. El **tabaquismo** se usó como variable dicotómica (fumador actual/no fumador actual), definiendo al fumador actual como aquel que fumaba al menos un cigarrillo al día o cinco a la semana en los últimos seis meses. Como factores de riesgo cardiovascular se recogieron el **índice de masa corporal** que se calculó con las medidas de peso y altura durante la hospitalización; la **hipertensión arterial** definida como un diagnóstico previo de la misma, uso de medicación antihipertensiva o determinación de una presión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg; la **diabetes** que se definió como una determinación de hemoglobina glicosilada (HbA1c) mayor de 6.5% durante el ingreso, diagnóstico previo registrado en la historia clínica o utilización de medicación antidiabética; la **dislipemia** definida como un diagnóstico previo de la misma, uso de medicación hipolipemiente o niveles lipídicos por encima del límite superior de referencia (colesterol total mayor de 200 mg/dl, triglicéridos superiores a 150 mg/dl).

Respecto a los antecedentes médicos previos, se consideró tener **enfermedad coronaria previa** a aquellos que habían sido diagnosticados previamente al ingreso de IAM, angina estable o inestable, o revascularización coronaria inducida por angina. La **insuficiencia cardíaca previa** fue considerada en pacientes con al menos una hospitalización previa, con signos y síntomas típicos y confirmados por la ecocardiografía. Como **accidente cerebrovascular previo** se consideró el antecedente de esta patología en cualquiera de sus presentaciones, recogido de la anamnesis durante el ingreso o de la historia clínica previa

del paciente. También se recogieron las condiciones concomitantes al SCA durante el ingreso como el diagnóstico de **enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)** y la **enfermedad arterial periférica**.

Por práctica clínica habitual, a todos los pacientes ingresados por SCA se les realizaba un electrocardiograma a su presentación en urgencias y una ecocardiografía durante las primeras 48 horas del ingreso. De acuerdo a las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC),<sup>180</sup> se consideró **elevación del segmento ST** cuando, medido en el punto J, en 2 derivaciones contiguas, y era mayor o igual a 0.25 mV en varones de menos de 40 años de edad, mayor o igual a 0.2 mV en varones de más de 40 años o mayor o igual a 0.15 mV en mujeres en las derivaciones V2-V3 o, mayor o igual a 0.1 mV en otras derivaciones (en ausencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo o bloqueo de rama). Durante la ecocardiografía se calculaba la **fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)** usando el método de Simpson. Y se confirmaba durante el ingreso el diagnóstico de insuficiencia cardíaca si la **clasificación de Killip** era mayor de I.

Las determinaciones bioquímicas obtenidas por práctica clínica habitual durante la hospitalización que se recogieron para la realización de este estudio fueron: **hemoglobina, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, HbA1c, creatinina y ácido úrico**. Para la determinación analítica se recogía una muestra de sangre periférica en ayunas entre las primeras 24 y 48 horas de la hospitalización y se analizaba en el laboratorio de análisis clínicos del Hospital Universitario San Juan de Alicante con certificado de calidad durante todo el periodo de estudio. La determinación de la **concentración de ácido úrico en sangre** se realiza durante cualquier ingreso hospitalario en cardiología por práctica clínica habitual. El nivel de ácido úrico se determina por el método enzimático colorimétrico (enzima uricasa) en el laboratorio local. De acuerdo a los rangos de referencia de este laboratorio, se consideraba hiperuricemia cuando la concentración del ácido úrico en sangre era superior a 7 mg/dL en varones y a 5.7 mg/dL en mujeres. La **tasa de filtración glomerular (TFG)** se estimó utilizando el valor de creatinina en suero obtenido en la analítica de sangre realizada en urgencias y aplicando la fórmula matemática de Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD, por sus siglas en inglés). Un valor de TFG por debajo de 60 mL/min/m<sup>2</sup> se consideraba signo de enfermedad renal crónica según la clasificación de la National Kidney Foundation.<sup>181</sup>

Respecto a la cuantificación del riesgo, la evaluación global de comorbilidades se calculó mediante el **índice de Charlson** utilizando la información de la anamnesis del ingreso o de

la historia clínica previa del paciente, y para estimar el riesgo de mortalidad se utilizó la puntuación de **GRACE** teniendo en cuenta las variables mencionadas en el apartado de *Escala de riesgo GRACE de la Introducción* (ver *Tabla 3*). Estas variables se extrajeron del informe de urgencias de los pacientes, ya que son medidas que se obtienen por protocolo en urgencias cuando un paciente tiene signos de SCA.

El **tratamiento al alta** fue recogido del informe de alta de hospitalización, quedando registrado el tratamiento prescrito (el principio activo y la dosis) por el cardiólogo responsable, independientemente de que el tratamiento ya se hubiera iniciado previamente o no a este ingreso. Además, se recogió como variable dicotómica si el paciente estaba tratado o no con **diuréticos antes del ingreso**.

Por último, todas las **complicaciones médicas y eventos clínicos** que ocurrieron durante la estancia hospitalaria fueron registrados por práctica habitual en la historia clínica del paciente por el cardiólogo responsable de cada paciente, esta información se recogió para el presente estudio. Se consideraron complicaciones hospitalarias mayores las siguientes: paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, raras vascularización no programada, ACV, sangrado mayor, transfusión de sangre y shock cardiogénico.

## Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo de todas las variables mediante el cálculo de número y porcentaje, para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas, se ha calculado estadísticos como el valor mínimo, máximo, medio y desviación estándar (DE). Para analizar las diferencias entre los pacientes con hiperuricemia y sin hiperuricemia de las variables cualitativas se utilizó la prueba Chi-cuadrado y para las cuantitativas se usó el test t de Student y el análisis de la varianza ANOVA.

Las tasas de mortalidad cardiovascular, de mortalidad por cualquier causa y de evento cardiovascular mayor de ambos grupos de pacientes se presentaron en curvas de Kaplan-Meier y la distribución de supervivencia se comparó mediante el test de log-rank. Se utilizaron modelos de regresión de Cox para el análisis de la supervivencia una vez que los test de riesgos proporcionales fueron verificados.



El análisis multivariante se ajustó utilizando la prueba del cociente de probabilidad (en inglés *likelihood ratio*) para la selección de variables. Los resultados se presentan como cociente de riesgos instantáneos, más conocido por su nombre en inglés, *hazard ratio* (HR) con intervalos de confianza al 95% (IC95%). La capacidad discriminativa del modelo se evaluó mediante el estadístico C de Harrell, y se aplicó el test de Gronnesby y Borgan como medida de calibración. Además, se realizó el análisis de supervivencia por subgrupos de pacientes estratificados por la ausencia de diabetes, hipertensión o insuficiencia renal. Para ello, se utilizó también el modelo de regresión de Cox y se incluyeron las mismas variables que para la muestra total.

Para evaluar las medidas de reclasificación, se aplicaron los métodos sugeridos por Cook et al.<sup>182</sup> y Pencina et al.,<sup>56</sup> comparando el valor adicional de la hiperuricemia a la escala de riesgo GRACE. Se construyeron tablas de reclasificación para determinar el número de participantes que fue reclasificado por el modelo que incluía la hiperuricemia como factor pronóstico. Después se calculó el número y la proporción de participantes que fueron correctamente reclasificados en base a la tasa de mortalidad real observada en cada intervalo de GRACE a través del seguimiento (<10%, 10-25% y > 25%). La mejora del modelo se evaluó mediante el NRI continuo y el IDI. El AUC y el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow también se calcularon, tanto para el modelo que incluía la hiperuricemia como para el modelo original. La calidad del modelo original de GRACE se comparó con la nueva propuesta a través de la prueba Hosmer-Lemeshow. La significación estadística se valoró en  $p < 0.05$ . Los análisis de datos se procesaron con el paquete estadístico SPSS versión 22.0 y el programa STATA versión 14.0.

## Aspectos éticos

Este registro fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica el 8 de enero de 2016 y se realizó atendiendo a los principios éticos sobre investigaciones médicas en seres humanos impuestos por la Declaración de Helsinki de 1975, con la posterior revisión en la 64ª asamblea general de la Asociación Médica Mundial sobre investigaciones médicas en seres humanos (Brasil, 2013).

A todos los pacientes elegibles del estudio se les entregó una hoja de información y se les pidió su consentimiento informado oral para la participación en este estudio. Este estudio

se llevó a cabo dentro de la práctica clínica habitual y no supuso riesgos para el paciente. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.





# RESULTADOS

---



## 5 RESULTADOS

### Características basales de la muestra

Desde que se inició el registro en diciembre de 2008 hasta diciembre de 2013 se incluyeron en el registro a 1 323 pacientes diagnosticados de SCA, de los cuales 204 pacientes fueron excluidos por no obtener la determinación del nivel de ácido úrico durante la hospitalización. Por tanto, la cohorte de estudio estaba compuesta por 1 119 pacientes de raza caucásica, de los cuales 830 (74%) eran varones con una edad media de 68 (DE 13) años. Las características basales de la muestra de estudio se presentan en la *Tabla 5*.

Variable	Total	Hiperuricemia		p-valor
		No	Sí	
N	1119	734 (65.6%)	385 (34.4%)	
Edad, media (DE)	68.1 (12.9)	67.1 (12.6)	70.0 (13.2)	<0.01
Hombres, n (%)	830 (74.2)	558 (76.1)	272 (70.6)	0.05
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), media (DE)	27.8 (4.4)	27.5 (4.3)	28.3 (4.7)	0,01
Hipertensión, n (%)	751 (67.1)	469(63.9)	282 (73.2)	<0.01
Fumador actual, n (%)	342 (30.6)	235(32.0)	107 (27.8)	0.14

Diabetes, n (%)	390 (34.9)	245 (33.4)	145 (37.7)	0.15
Dislipidemia, n (%)	577 (51.6)	373 (50.8)	204 (53.0)	0.49
SCACEST, n (%)	351 (31.4)	232 (31.6)	119 (30.9)	0.81
EC previa, n (%)	324 (29.0)	215 (29.3)	109 (28.3)	0.73
IC previa, n (%)	33 (2.9)	15 (2.0)	18 (4.7)	0.01
ACV previo, n (%)	71 (6.3)	44 (6.0)	27 (7.0)	0.51
EAP, n (%)	71 (6.3)	45 (6.1)	26 (6.8)	0.68
EPOC, n (%)	101 (9.0)	61 (8.3)	40 (10.4)	0.25
Tratamiento diurético previo, n (%)	177 (15.8)	94 (12.8)	83 (21.6)	<0.01
Máxima Clase Killip >1, n (%)	200 (17.9)	92 (12.5)	108 (28.1)	<0.01
Índice de Charlson, media (DE)	2.3 (2.1)	2.3 (2.1)	2.5 (2.2)	0.04
Índice de Charlson >4, n (%)	226 (20.2)	142 (19.3)	84 (21.8)	0.33
Puntuación de GRACE, media (DE)	136.7 (39.5)	132.1 (37.5)	145.4 (41.8)	<0.01
Puntuación de GRACE >140, n (%)	470 (42.0)	273 (37.2)	197 (51.3)	<0.01
Revascularización, n (%)	968 (86.5)	650 (88.6)	318 (82.6)	<0.01
FEVI, media (DE)	55.4 (11.7)	56.7 (11.9)	52.8 (12.9)	<0.01
FEVI <35%, n (%)	105 (9.9)	52 (7.4)	53 (14.7)	<0.01

Ácido úrico (mg/dl), media (DE)	5.9 (1.8)	5.0 (1.1)	7.7 (1.6)	<0.01
Hemoglobina (g/dl), media (DE)	13.4 (5.3)	13.6 (6.4)	13.1 (2.2)	0.10
Colesterol total (mg/dl), media (DE)	160.0 (45.2)	158.5 (41.6)	162.8 (51.4)	0.13
HDL (mg/dl), media (DE)	39.5 (23.3)	39.2 (13.8)	40.2 (34.9)	0.48
Triglicéridos (mg/dl), media (DE)	135.5 (74.4)	132.1 (77.4)	141.9 (68.0)	0.04
LDL (mg/dl), media (DE)	93.1 (37.2)	91.3 (35.4)	96.5 (40.3)	0.03
HbA1c (%), media (DE)	6.5 (1.4)	6.5 (1.4)	6.5 (1.4)	0.81
Creatinina (mg/dl), media (DE)	1.4 (6.5)	1.4 (8.0)	1.2 (0.5)	0.66
TFG <60 ml/min/1.72m <sup>2</sup> , n (%)	260 (23.2)	102 (13.8)	158 (41.1)	<0.01
TFG (ml/min/1.72m <sup>2</sup> ), media (DE)	77.8 (28.2)	83.8 (26.0)	66.5 (28.8)	<0.01

Tabla 5. Características basales de la muestra de estudio

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; EC: enfermedad coronaria; IC: insuficiencia cardíaca; ACV: accidente cerebrovascular; EAP: enfermedad arterial periférica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: función de eyección del ventrículo izquierdo; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; HbA1c: hemoglobina glicosilada A1c; TFG: tasa de filtración glomerular

Como se observa en la *Tabla 5* la prevalencia de hiperuricemia fue del 34.4%. Los pacientes con altos niveles de ácido úrico eran ligeramente más mayores que los que no ( $p < 0.01$ ), y entre ellos había un porcentaje significativamente mayor de pacientes con hipertensión ( $p < 0.01$ ), insuficiencia cardíaca previa ( $p = 0.01$ ) y/o signos de enfermedad renal crónica ( $p$

< 0.01). La evaluación global de las comorbilidades, evaluada por el índice de Charlson, también fue ligeramente mayor en los pacientes con hiperuricemia al ingreso ( $p = 0.04$ ). La puntuación de GRACE también fue mayor en el grupo de hiperuricemia ( $p < 0.01$ ), clasificando a un porcentaje significativamente mayor de pacientes en alto riesgo en el grupo pacientes hiperuricémicos (51.3% vs. 37.2%;  $p < 0.01$ ). En general, la tasa de revascularización fue de 86.5% y fue significativamente menor en los pacientes con hiperuricemia ( $p < 0.01$ ). Además, el 21.6% de pacientes con hiperuricemia había llevado tratamiento diurético antes del ingreso frente al 12.8% de los pacientes con niveles de ácido úrico normales ( $p < 0.01$ ).

Con respecto al tratamiento recomendado al alta de la hospitalización, una proporción significativamente mayor de pacientes hiperuricémicos recibía un tratamiento más acorde a las guías de práctica clínica, como tratamiento antiplaquetario doble, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores del receptor de angiotensina o estatinas. El uso de alopurinol fue del 0.8% en la muestra total del estudio, sin diferencias entre ambos grupos (*Tabla 6*).

Tratamiento	Total N = 1119	Hiperuricemia		p-valor
		No n = 734	Sí n = 385	
Aspirina, %	93.7	92.8	94.6	0.23
Clopidogrel, %	66.9	69.7	63.8	0.04
Prasugrel, %	8.9	2.5	16.1	<0.01
Ticagrelor, %	8.5	6.5	10.8	0.01
Tratamiento doble antiplaquetario, %	80.7	74.8	87.2	0.01



Anticoagulantes, %	6.5	6.8	6.2	0.67
Betabloqueantes, %	86.9	83.9	90.3	<0.01
IECA/ARA, %	79.2	75.3	83.6	<0.01
Estatinas, %	92.3	90.2	94.6	<0.01
Diureticos, %	20.5	23.3	17.4	0.02
Espironolactona/Eplerenona, %	9.2	6.5	12.2	<0.01
Nitratos, %	11.2	16.6	5.2	<0.01
Antidiabeticos orales, %	22.9	25.6	19.9	0.03
Insulina, %	8.5	9.5	7.4	0.21
Alopurinol, %	0.8	0.9	0.8	0.86
IBP, %	74.8	74.4	75.2	0.76

Tabla 6 Tratamiento al alta

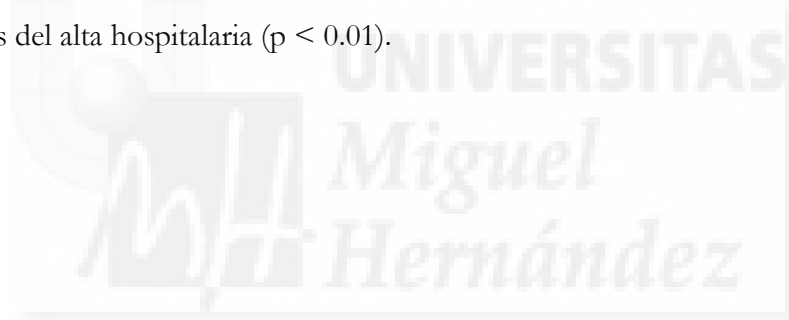
IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA: antagonistas del receptor de la angiotensina; IBP: inhibidor de la bomba de protones

Posteriormente al alta, se pudo realizar el seguimiento completo al 98% (n = 1096) de los pacientes, con el resto de pacientes no se pudo contactar ni durante ni al final del seguimiento. Finalmente, el seguimiento medio fue de 36 meses con un rango intercuartílico [IQR] de 14.0 a 60.0. En la población de estudio total, la mortalidad intrahospitalaria fue del 2.8%, siendo esta significativamente mayor en el grupo de

hiperuricemia con un 4.7% frente a 1.8% en el grupo de pacientes sin hiperuricemia ( $p = 0.005$ ). Respecto a la incidencia de complicaciones hospitalarias mayores, fueron registradas un 8.7% en la población de estudio general, y también fue mayor significativamente en los pacientes con hiperuricemia (11.7% frente al 7.1%,  $p = 0.009$ ).

### **Pronóstico tras el alta hospitalaria**

Tras el alta hospitalaria, en la población de estudio total, la tasa de mortalidad cardiovascular fue del 10.9% ( $n = 122$ ), la tasa de mortalidad por cualquier causa fue del 16.3% ( $n = 182$ ), y la tasa de eventos cardiovasculares mayores fue 36.9% ( $n = 413$ ). Como se muestra en la *Figura 6*, en el grupo de pacientes con hiperuricemia las tasas de mortalidad y eventos cardiovasculares mayores eran más elevadas que en pacientes con un nivel de ácido úrico normal, y, por tanto, las curvas de supervivencia divergieron significativamente justo después del alta hospitalaria ( $p < 0.01$ ).



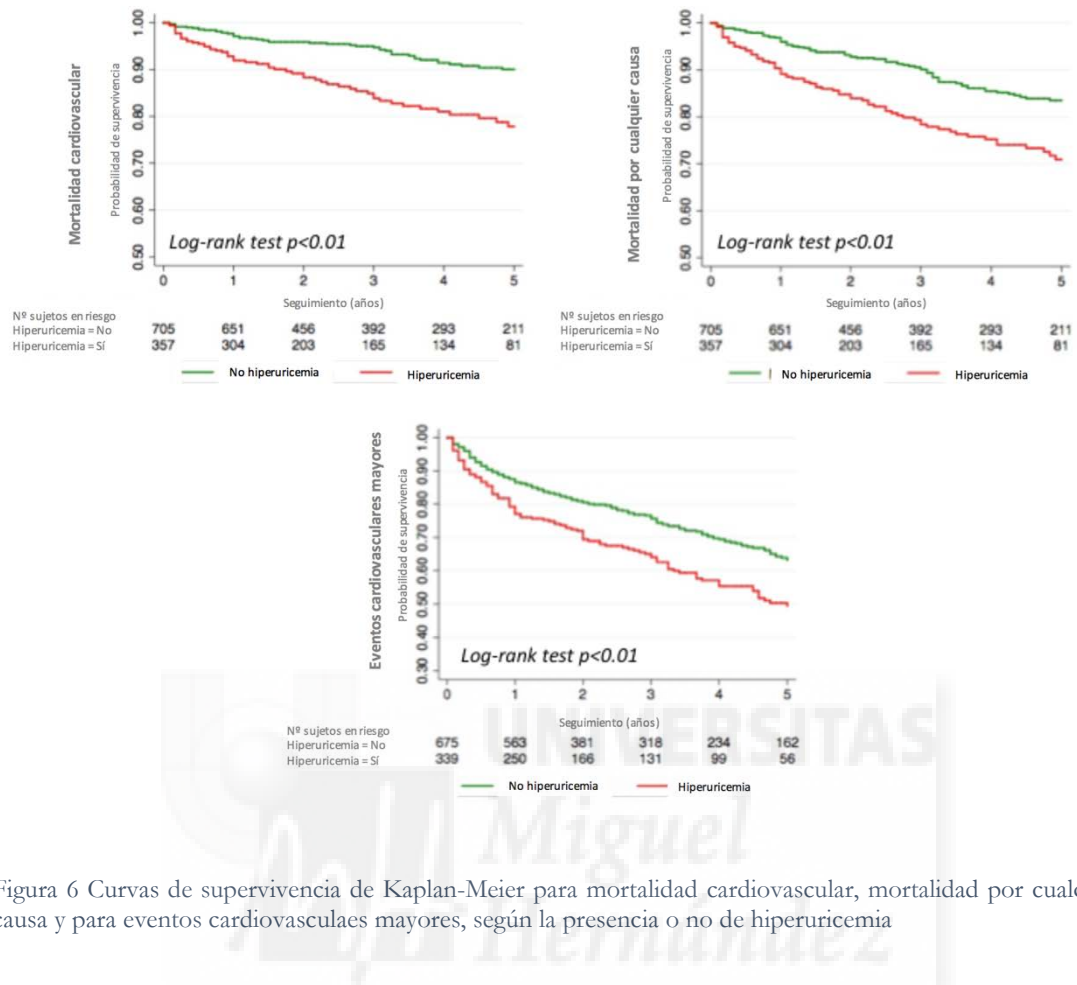


Figura 6 Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad cardiovascular, mortalidad por cualquier causa y para eventos cardiovasculares mayores, según la presencia o no de hiperuricemia

## Análisis univariante y multivariante

En el análisis univariante, la edad, el sexo, los factores de riesgo cardiovascular, el diagnóstico de enfermedad coronaria previa, de ACV previo o de insuficiencia cardiaca previa, la cirugía de revascularización durante la hospitalización, la puntuación de GRACE, el índice de Charlson, el tratamiento médico al alta y la hiperuricemia fueron predictores significativos de mortalidad cardiovascular o por cualquier causa y de eventos cardiovasculares mayores. Después de ajustar los posibles factores de confusión, el análisis multivariante mostró que la hiperuricemia se asociaba de forma independiente con una mayor mortalidad tanto cardiovascular como por cualquier causa, así como con la mayor probabilidad de que ocurran eventos cardiovasculares mayores (*Tabla 7*).

Variables	HR (IC95%); p-valor		
	Mortalidad Cardiovascular	Mortalidad por cualquier causa	Eventos cardiovasculares mayores
<b>Edad &gt;75</b>	2.87 (1.88-4.39); p<0.01	2.46 (1.74-3.47); p<0.01	1.75 (1.40-2.20); p<0.01
<b>Diabetes</b>	1.67 (1.16-2.40); p<0.01	1.40 (1.00-1.95); p=0.05	1.35 (1.08-1.69); p<0.01
<b>IC previa</b>	2.57 (1.35-4.87); p<0.01	2.49 (1.44-4.30); p<0.01	1.37 (1.11-1.81); p=0.01
<b>EC previa</b>	1.57 (1.08-2.28); p=0.02	1.66 (1.22-2.27); p<0.01	1.31 (1.06-1.62); p<0.01
<b>Hiperuricemia</b>	1.91 (1.32-2.76); p<0.01	1.59 (1.18-2.15); p<0.01	1.36 (1.11-1.67); p<0.01

<b>Revascularización</b>	0.27 (0.18-0.40); p<0.01	0.39 (0.28-0.56); p<0.01	0.54 (0.42-0.70); p<0.01
<b>Estatinas</b>	0.58 (0.34-0.99); p=0.05	0.43 (0.28-0.67); p<0.01	0.61 (0.43-0.85); p<0.01

Tabla 7 Análisis multivariante de variables asociadas con el pronóstico a largo plazo (predictores independientes de evento)

HR:hazard ratio; IC95%: intervalo al 95% de confianza; EC: enfermedad coronaria; IC insuficiencia cardíaca

## Análisis multivariante por subgrupos

Además, se exploró la asociación de la hiperuricemia con la mortalidad total y cardiovascular por subgrupos de pacientes. Se excluyó de la muestra total de estudio a los pacientes con la patología confusora (insuficiencia renal o diabetes o hipertensión) y se volvió a analizar la asociación de la hiperuricemia con la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa mediante análisis multivariante (*Tabla 8*). En el subgrupo de pacientes sin signos de insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min/m<sup>2</sup>) tanto la mortalidad total como la cardiovascular eran todavía mayores de forma significativa en pacientes con hiperuricemia. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes no diabéticos la hiperuricemia no fue un predictor significativo de mortalidad. Y por último, en el subgrupo de pacientes no hipertensos la hiperuricemia fue sólo un predictor significativo de la mortalidad cardiovascular.

Subgrupos	Variables independientes	HR (IC95%); p-valor	
		Mortalidad cardiovascular	Mortalidad por cualquier causa
TFG $\geq$ 60 <sup>a</sup> n = 851	Edad >75	2.96 (1.73-5.07); p<0.001	3.00 (1.94-4.63); p<0.001
	Charlson>4	3.00 (1.80-5.00); p<0.001	2.73 (1.79-4.15); p<0.001
	Hiperuricemia	1.94 (1.16-3.24); p=0.011	1.62 (1.06-2.47); p=0.025
	No revascularización	5.59 (3.34-9.35); p<0.001	4.12 (2.67-6.35); p<0.001
	IC previa	ns	5.35 (1.90-15.11); p=0.002
	Puntuación GRACE	1.01 (1.00-1.02); p=0.003	1.01 (1.00-1.02); p<0.001
No Diabetes <sup>b</sup> n = 716	Edad >75	3.32 (1.77-6.20); p<0.001	3.70 (2.35-5.81); p<0.001
	Charlson>4	2.29 (1.12-4.66); p=0.023	2.83 (1.64-4.89); p<0.001
	Hiperuricemia	ns	ns
	IC previa	2.81 (1.20-6.56); p=0.017	3.35 (1.61-6.95); p=0.001
	No revascularización	3.03 (1.77-5.18); p<0.001	2.35 (1.48-3.74); p<0.001
	Puntuación GRACE	1.01 (1.00-1.02); p=0.003	ns
	Enfermedad isquémica	2.70 (1.57-4.65); p<0.001	1.71 (1.11-2.62); p=0.014
	Sexo femenino	1.82 (1.01-3.25); p<0.001	ns

	<b>No estatinas al alta</b>	ns	2.74 (1.50-5.02); p=0.001
	<b>No revascularización</b>	5.42 (1.57-18.67); p=0.007	3.21 (1.17-8.82); p=0.024
<b>No Hipertensión<sup>c</sup></b>	<b>Hiperuricemia</b>	3.58 (1.18-10.81); p=0.023	ns
<b>n = 362</b>	<b>Edad &gt;75</b>	14.55(4.61-45.94);p<0.001	4.39 (1.94-9.94); p<0.001
	<b>Puntuación GRACE</b>	ns	1.01 (1.00-1.02); p=0.004

Tabla 8 Análisis multivariante por subgrupos de pacientes

HR:hazard ratio; IC95%: intervalo al 95% de confianza; IC insuficiencia cardíaca; ns: no significativo; TFG: tasa de filtrado glomerular



## Reclasificación de riesgo de la escala de GRACE

Se calculó la puntuación de GRACE para cada paciente incluido en el estudio, obteniendo una media de 136.7 (DE 39.5) y siendo mayor de 140 en el 42% (n = 470) de los pacientes. Cuando se estratificó el riesgo de mortalidad por cualquier causa de la población de estudio según la escala de GRACE original y se comparó el grupo de pacientes con hiperuricemia con el grupo de pacientes con ácido úrico normal al ingreso (*Figura 7*), se observó que los pacientes con hiperuricemia tenían una tasa de mortalidad significativamente mayor en las categoría de riesgo medio y alto.

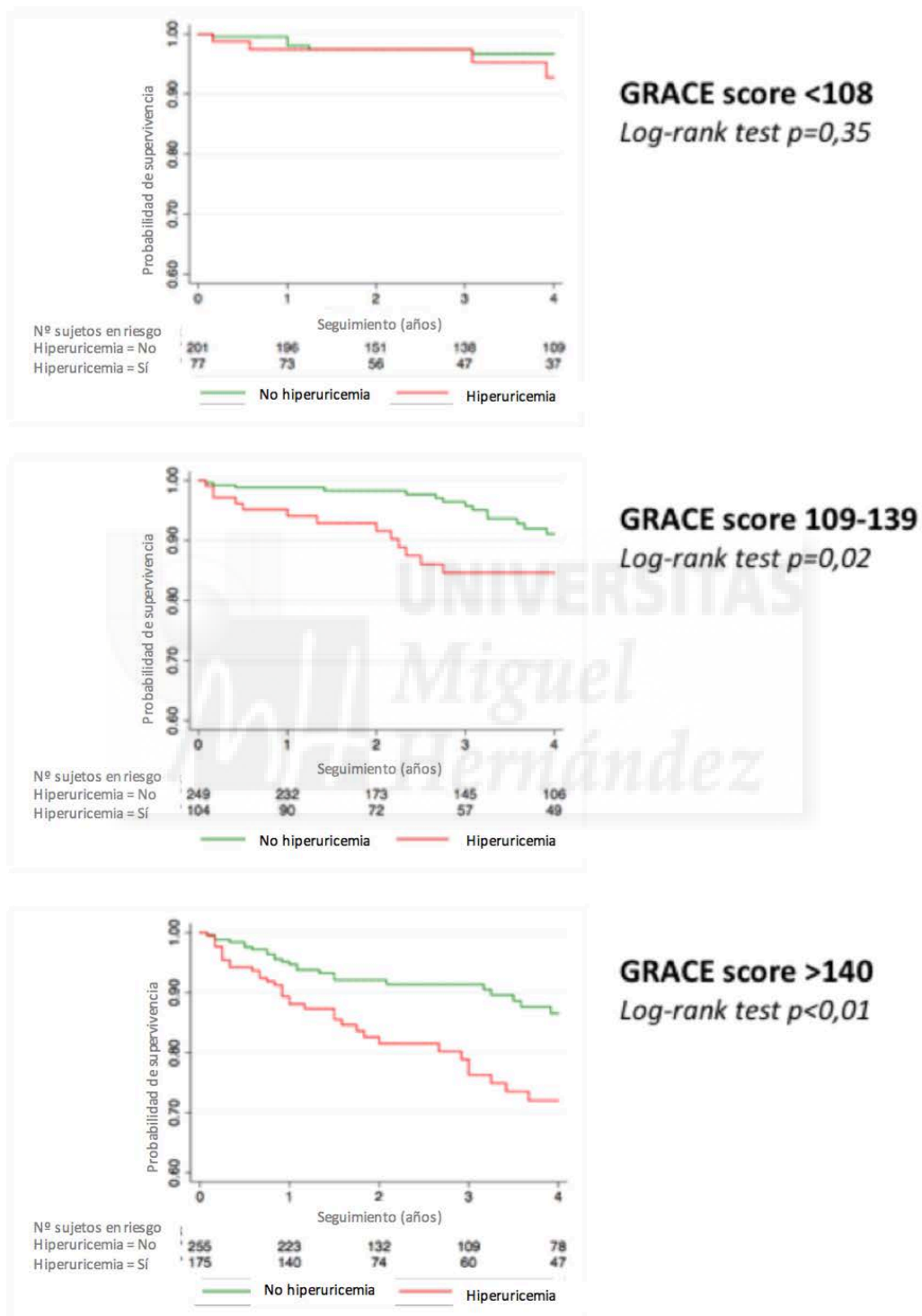


Figura 7 Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad por cualquier causa en pacientes estratificados por la escala de riesgo GRACE original, según la presencia o no de hiperuricemia



Después se analizaron los resultados de añadir el factor de la hiperuricemia a la puntuación GRACE (*Tabla 9*), y se observó que el 26.1% (n = 284) de los pacientes se reclasificaba. Esta reclasificación obtuvo un índice NRI continuo de 0.343 (IC95%: 0.174 a 0.509), un NRI de eventos de -0.040 (IC95%: -0.194 a 0.121), un NRI de no eventos de 0.382 (IC95%: 0.331 a 0.448) y un IDI de 0.012 (IC95%: 0.001 a 0.032).

Modelo sin hiperuricemia	Modelo con hiperuricemia			Total	Reclasificación a una nueva categoría de riesgo		
	<10%	10-25%	>25%		Más baja	Más alta	Total
<b>&lt;10%</b>							
En riesgo (n)	213	64	0	277	0	64	64
Mortalidad (%)	6.69	12.27	0	7.98			
<b>10-25%</b>							
En riesgo (n)	115	481	59	655	115	59	174
Mortalidad (%)	9.13	15.78	28.04	15.72			
<b>&gt;25%</b>							
En riesgo (n)	0	46	109	155	46	0	46
Mortalidad (%)	0	22.21	38.07	33.36			

**Total**

En riesgo (n)	328	591	168	1087	161	123	284
Mortalidad (%)	7.55	15.90	34.54	16.26			

Tabla 9 Tabla de reclasificación de riesgo comparando el riesgo de mortalidad por cualquier causa calculado con la escala de GRACE con y sin hiperuricemia

Se analizó la calibración de ambas escalas, la original y la modificada, y ambas permanecieron calibradas (reclasificación Hosmer-Lemeshow chi cuadrado 7.94 ( $p = 0.439$ ) y 2.81 ( $p = 0.945$ ), respectivamente). Además, se compararon las áreas bajo la curva ROC de ambos modelos (*Figura 8*) y el modificado por el factor de la hiperuricemia mostró un ligero aumento de 0.7065 (IC95%: 0.66674 – 0.7462) a 0.7152 (IC95%: 0.67501 – 0.7553) aunque sin diferencia significativa ( $p > 0.05$ ).

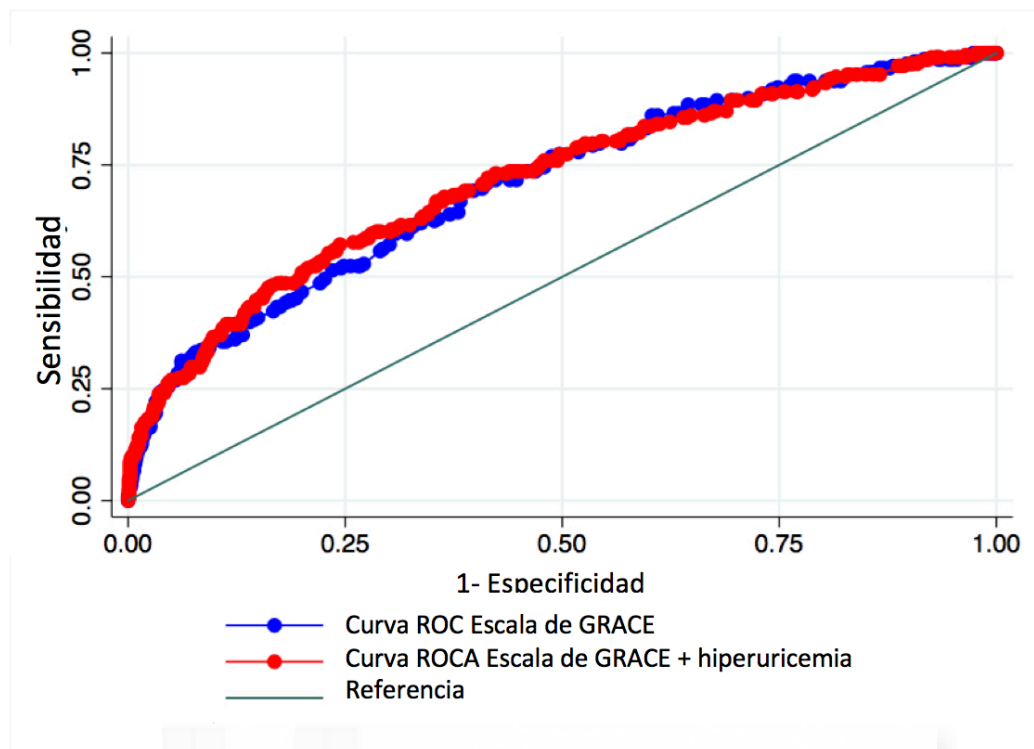


Figura 8 Curvas ROC del modelo predictivo de GRACE original y del modelo predictivo de GRACE modificado con la hiperuricemia





# DISCUSIÓN

---



## 6 DISCUSION

Los resultados de este estudio de investigación mostraron que la prevalencia de la hiperuricemia en pacientes diagnosticados de SCA en el Hospital Universitario de San Juan de Alicante en el período 2008-2013 fue del 34.4%, y que el nivel de ácido úrico en sangre por encima del límite superior del rango normal se asociaba independientemente con la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa, así como con los eventos cardiovasculares mayores durante un seguimiento a medio-largo plazo. Además, se observó que la asociación de la hiperuricemia con la mortalidad por cualquier causa y cardiovascular seguía siendo significativa en aquellos pacientes sin signos de insuficiencia renal, pero no en los pacientes sin diagnóstico ni signos de diabetes. En el caso de los pacientes no hipertensos la hiperuricemia sólo estaba asociada independientemente a la mortalidad cardiovascular. Dado que las características clínicas e incidencia de complicaciones de nuestra serie fueron muy similares a otros registros nacionales<sup>183-187</sup> e internacionales<sup>188-190</sup> pensamos que los resultados podrían ser válidos y representativos de la práctica clínica real.

Respecto al modelo predictivo GRACE original, se comprobó que es una herramienta de capacidad predictiva aceptable de riesgo de mortalidad a medio-largo plazo en los pacientes con SCA del Departamento de Salud de San Juan de Alicante, y que, en las categorías de medio y alto riesgo, el pronóstico de los pacientes hiperuricémicos es significativamente peor que el de los pacientes con niveles de ácido úrico normal. Además, al incluir la información sobre hiperuricemia al modelo predictivo éste parecía mejorar la reclasificación de los individuos que no sufrieron eventos durante el período de estudio en un 34% de acuerdo al NRI. Aunque el modelo de GRACE modificado por la hiperuricemia obtuvo una buena calibración y discriminación aceptable, el incremento del área bajo la curva ROC respecto al modelo original fue débil y no estadísticamente significativo.

### Prevalencia de la hiperuricemia en pacientes con SCA

La prevalencia de hiperuricemia varía en diferentes poblaciones y áreas, con datos que oscilan entre 8.8% y 49.4% en la población general, entre 9.4% y 35.2% en hombres, y

entre 5.0% y 26.6% en mujeres. Estudios previos han demostrado que la edad y el sexo afectan los niveles de ácido úrico y la prevalencia de hiperuricemia.<sup>191-193</sup> La prevalencia encontrada en el presente estudio es similar a la reportada por Timoteo et al.<sup>194</sup> en una cohorte portuguesa de pacientes con SCA, aunque en ese estudio la hiperuricemia fue definida para ambos sexos como un nivel de ácido úrico mayor a 6.5 mg/dL. Hasta mayo de 2017 no se encontraron datos de prevalencia de hiperuricemia en pacientes con SCA en España.

## Características basales de la muestra

Estudios previos han reportado diferencias relacionadas con el sexo en la prevalencia y la asociación con la enfermedad cardiovascular<sup>149,195</sup> Sin embargo, nuestros resultados no reportaron diferencias entre las prevalencias de hiperuricemia de hombres y mujeres. El objetivo de este estudio se centró en la población general sin diferencias de sexo, ya que las diferencias de epidemiología y mortalidad por enfermedad cardiovascular entre sexos ya son conocidas.<sup>146</sup>

La prevalencia de los factores de riesgo y complicaciones cardiovasculares de nuestro estudio coincide con la reportada por otros registros poblacionales en España<sup>67,196,197</sup>. Los pacientes con hiperuricemia en nuestra cohorte de estudio tenían una prevalencia significativamente mayor de hipertensión, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca previa y el tratamiento diurético previo al ingreso fue significativamente más frecuente en pacientes hiperuricémicos. La relación de estos factores con un nivel elevado de ácido úrico ha sido documentada en otros estudios.<sup>195,198</sup> En relación al tratamiento con alopurinol, las directrices existentes coinciden en que la terapia de reducción de urato no está indicada para la hiperuricemia asintomática en ausencia de gota clínica.<sup>6,95,199</sup> Encontramos una tasa muy baja de pacientes tratados con alopurinol sin diferencias significativas entre grupos, por lo que no se pudo evaluar la influencia de este fármaco en el pronóstico. Las tasas de revascularización fueron más altas en los pacientes sin hiperuricemia, este hecho podría darse por la mayor prevalencia de comorbilidades, mayor edad, y por tanto, mayor puntuación de GRACE, de los pacientes con hiperuricemia, que podría tener una influencia negativa sobre las tasas de revascularización y optar por realizar otros procedimientos invasivos. La mayor comorbilidad en los pacientes hiperuricémicos



también podría justificar la diferencia en el tratamiento al alta entre grupos. Estas diferencias encontradas entre ambos grupos coinciden con varios estudios,<sup>194,200,201</sup> por ejemplo, von Lueder et al.<sup>200</sup> encontraron que el cuartil de concentración de ácido úrico más alto ( $> 7$  mg/dL) se asociaba a una edad mayor, a un mayor número de comorbilidades, mayor IMC, mayor prevalencia de pacientes con insuficiencia renal, diabetes e hipertensión.

## Asociación independiente de la hiperuricemia con el pronóstico cardiovascular

Los resultados de este estudio son consistentes con otros análisis multivariantes en diferentes cohortes de estudio, que han demostrado una relación significativa entre un nivel elevado de ácido úrico y mayor riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares mayores,<sup>62,146,200,202</sup> habiendo ajustado por múltiples factores potenciales de confusión, como factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades, insuficiencia renal y tratamientos.<sup>201,202</sup>

El estudio de Levantesi et al.<sup>201</sup> en el que se incluyeron 10 840 pacientes con IAM con un seguimiento medio de 3.5 años se mostró, mediante análisis multivariante, que existía una asociación estadísticamente significativa entre una concentración alta de ácido úrico y un mayor riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares. En el quintil de ácido úrico más alto ( $> 6.8$  mg/dL), los valores de *hazard ratio* (HR) obtenidos para mortalidad total, mortalidad cardiovascular y eventos cardiovasculares fueron 1.63 (IC95% 1.32–2.01,  $P < 0.0001$ ), 1.67 (1.28–2.17,  $P < 0.0001$ ), 1.38 (1.13–1.69,  $P = 0.002$ ), respectivamente. Se observa que en nuestro estudio se encontraron resultados muy similares a los citados. Una mayor probabilidad de riesgo de mortalidad total en el grupo de pacientes con un nivel de ácido úrico mayor a 6.25 mg/dL (HR = 2.254 [IC95%: 1.231–4.128];  $p = 0.008$ ) fue encontrada por Timoteo et al.<sup>194</sup> en su estudio de 1 año de seguimiento y en el que se incluyeron 683 pacientes con SCA.

Si comparamos la curva de supervivencia para mortalidad total obtenida por Timoteo et al. con la obtenida a partir de nuestros datos (*Figura 6*), se observa que al año de seguimiento la probabilidad de supervivencia es de 0.8 y 0.9, respectivamente. En este caso, debemos tener en cuenta que el límite superior del rango normal para ácido úrico es diferente al

utilizado en nuestro estudio. Las curvas obtenidas por von Lueder et al.<sup>200</sup> en pacientes con un nivel de ácido úrico dentro del cuarto cuartil ( $>7$  mg/dL) también muestran un peor pronóstico, tanto para mortalidad total como para mortalidad cardiovascular, que nuestros resultados.

## Análisis por subgrupos

Como se ha mencionado anteriormente en la introducción, autores, como Culleton et al.<sup>147</sup> en el estudio de Framingham Heart, afirman que la hiperuricemia podría no tener un papel causal en las enfermedades cardiovasculares, sino simplemente indicar la presencia de factores de riesgo como diabetes, hipertensión o insuficiencia renal. Esta controversia ha estimulado la realización de diferentes estudios en poblaciones con diabetes, hipertensión e insuficiencia renal, con resultados contradictorios.<sup>94,203-207</sup>

En el presente estudio de investigación se realizó un análisis de subgrupos con el objeto de descartar los mayores confusores que se han reportado, la insuficiencia renal, la diabetes y la hipertensión, como posibles factores causales del aumento de la concentración de ácido úrico y, por tanto de un peor pronóstico después de un SCA.

La insuficiencia renal a menudo complica el curso de los pacientes que presentan IAMCEST y se someten a una ICP y, consecuentemente, se asocia con resultados adversos a corto y largo plazo.<sup>208,209</sup> Además, como se menciona en la introducción, se ha documentado previamente que un nivel elevado de ácido úrico es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad renal crónica.<sup>210</sup> Existen varias explicaciones posibles del efecto del ácido úrico sobre el desarrollo de la enfermedad renal, la hiperuricemia inhibe el sistema de óxido nítrico en los riñones y aumenta las concentraciones de endotelina-1, dando como resultado la pérdida de la autorregulación del flujo sanguíneo renal, la vasoconstricción renal y la reducción del flujo sanguíneo medular.<sup>211</sup> Aunque nuestro estudio mostró que el grupo de pacientes con hiperuricemia tenía mayor proporción de pacientes con signos de insuficiencia renal que el grupo con ácido úrico normal, el análisis multivariante del subgrupo de pacientes que presentaba una TFG  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> demostró que la asociación entre la hiperuricemia y la mortalidad, tanto cardiovascular como total, seguía siendo estadísticamente significativa.

Los pacientes con hiperuricemia tienen más riesgo de sufrir hipertensión y pueden haber sido tratados previamente con diuréticos, que también está relacionado con el incremento de la concentración de ácido úrico en sangre.<sup>93,120</sup> En el presente estudio se recogieron datos, tanto del diagnóstico de hipertensión como del tratamiento con diuréticos antes del ingreso, y los resultados mostraron que el grupo de pacientes con hiperuricemia tenía mayor proporción de hipertensos y de pacientes tratados con diuréticos previamente (*Tabla 5*) que el grupo con niveles de ácido úrico normal. Aunque el análisis multivariante de la población total de estudio demostró que la hiperuricemia estaba significativamente y directamente asociada con los resultados de valoración independientemente de estos factores, en el subgrupo de estudio sin diagnóstico de hipertensión, la asociación fue sólo significativa con la mortalidad cardiovascular. Se debería tener en cuenta que la precisión de este resultado es menor debido a que este último análisis se realizó con un tercio de la muestra total, ya que la hipertensión es uno de los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes.<sup>169</sup> En un análisis del registro con todos los pacientes ingresados en el Hospital de San Juan durante el año 2009 se observó que la hipertensión era el factor de riesgo más prevalente (70%) y que su presencia no era un factor independiente de mortalidad; sin embargo, sí que era un factor independiente para tener un reingreso por enfermedad cardiovascular o para el objetivo combinado de muerte o reingreso<sup>169</sup>. La hipertensión está presente en la mayor parte de los pacientes con enfermedades cardiovasculares<sup>212</sup> y, por tanto, un subanálisis que excluya a estos pacientes posiblemente tiene muy poca representatividad.

Y, por último, en el subgrupo de pacientes sin diagnóstico de diabetes la hiperuricemia no estaba asociada significativamente con la mortalidad. Estos resultados son consistentes con estudios que muestran que la hiperuricemia podría reflejar una resistencia a la insulina subyacente, que trabaja para aumentar el riesgo cardiovascular.<sup>203</sup> Este hecho sugiere que las futuras investigaciones deben analizar poblaciones sin otros factores de riesgo.

## **Estimación del riesgo de mortalidad por la escala GRACE**

Los resultados muestran que un nivel elevado de ácido úrico en el ingreso por SCA conlleva un riesgo más alto de mortalidad y eventos adversos al alta, independientemente de otros factores. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier ilustran que los pacientes

con hiperuricemia presentaron mayor mortalidad por todas las causas en las categorías de riesgo medio y alto, y que no había diferencias entre grupos cuando el riesgo de mortalidad estimado por GRACE era bajo. De hecho la mortalidad intrahospitalaria fue cero en aquellos pacientes con una puntuación de GRACE por debajo de 108.

La puntuación media de GRACE para la muestra de pacientes total fue mayor que las calculadas por Elbarouni et al.<sup>213</sup> y Abu-Assi et al.<sup>214</sup> El valor obtenido del estadístico C en la prueba de Hosmer-Lemeshow fue mayor a 0.1, por lo que se puede afirmar que en esta cohorte el modelo ofrece una buena calibración en la estimación del riesgo tras un SCA. La capacidad discriminatoria del modelo se comprobó mediante el AUC que fue de 0.71, un resultado similar al encontrado por Araújo Gonçalves P et al.<sup>215</sup> y que se consideró bueno. En 2010 el primer estudio de validación de la escala de GRACE realizado en España<sup>214</sup> obtuvo una capacidad discriminatoria excelente ( $AUC > 0.8$ ) y concluyó que las predicciones resultantes de GRACE eran válidas y se ajustaban al riesgo real. Con estos datos, podemos considerar la escala de GRACE como una herramienta clínica útil y con una capacidad predictiva aceptable.

La escala GRACE ha sido rápidamente incluida en todas la recomendaciones de las guías de práctica clínica por ser una herramienta accesible y sencilla para la estratificación del riesgo de los pacientes con SCA<sup>86,180</sup>. Su utilidad y validez ha quedado ampliamente demostrada en nuestro ámbito<sup>175,216-218</sup> y a nivel internacional<sup>66,219,220</sup> {Fox, 2010 #687}. Sin embargo, todos los elementos que la componen se basan en variables derivadas del momento y la forma de presentación del SCA y no tienen en cuenta otras condiciones de los pacientes que tienen un importante valor pronóstico, principalmente a largo plazo, como puede ser la diabetes y su grado de control<sup>184</sup>, la presencia de enfermedad arterial periférica<sup>221</sup> u otras afecciones<sup>222</sup>. En este sentido, los resultados de la presente investigación muestran como la detección de la hiperuricemia en los pacientes con SCA tienen un valor pronóstico independiente, especialmente en los pacientes de más alto riesgo.

Al añadir la hiperuricemia a la escala de riesgo GRACE permitió reclasificar el 26% de los pacientes en diferentes categorías y proporcionó una mejora neta de la reclasificación del 34.3%. Las medidas de NRI se calcularon considerando a pacientes con eventos y sin eventos por separado ( $NRI_{\text{eventos}}$ ,  $NRI_{\text{noeventos}}$ , respectivamente). El valor de NRI mostró que entre individuos que sí sufrieron eventos, la hiperuricemia presentó más errores que correcciones ( $NRI < 0$ ). Sin embargo, como la proporción de pacientes sin eventos es

mayor (una situación común), el modelo de riesgo que contiene la hiperuricemia como factor predictor aportó más correcciones que errores en general. Por lo tanto, estos resultados sugieren que al añadir la hiperuricemia se mejora la predicción de aquellos que no sufrirán eventos.

El modelo de GRACE modificado por la hiperuricemia presentó buena calibración y discriminación aceptable, pero el AUC aumentó sólo 0.009 sin diferencias significativas entre el modelo original y el modificado. No obstante, deberíamos tener en cuenta que este resultado es frecuente para nuevos biomarcadores, los cuales no producen grandes aumentos en el AUC,<sup>56</sup> por lo que varios autores sugieren que esto se deba a la influencia de otros predictores más fuertes como la edad y que otros métodos diferentes a el AUC deberían ser explorados. Nuestros resultados coinciden con Timoteo et al.,<sup>194</sup> quienes encontraron que la inclusión de la hiperuricemia en el modelo GRACE sugería una reclasificación efectiva (NRI = 44%) y una mejor identificación de aquellos que no tienen eventos a pesar del ligero aumento en el AUC (de 0.78 a 0.79  $p = 0.350$ ). Levantesi et al.<sup>201</sup> también demostraron que los modelos cardiovasculares que contenían la hiperuricemia como factor predictivo obtuvieron mejores resultados y el aumento del AUC después de añadir la hiperuricemia a la escala de GRACE fue de 0.005 ( $p = 0.0041$ ). Por tanto, se necesita una validación adicional en grandes registros multicéntricos prospectivos para justificar la adición de la hiperuricemia en un modelo de GRACE mejorado.

## Limitaciones del estudio

Este estudio de investigación tiene varias limitaciones. En primer lugar, se realizó en un solo centro, por lo que puede haber estado sujeto a sesgo de selección. Sin embargo, como las características clínicas y resultados de valoración han sido similares a otros estudios,<sup>67</sup> creemos que nuestros resultados son representativos de la práctica clínica diaria. En segundo lugar, los pacientes se clasificaron según los niveles de ácido úrico medidos en las primeras 24-48 horas de hospitalización, lo que podría haber sido afectado por el estrés inducido por el SCA pero no hay evidencia científica sobre las variaciones del nivel de ácido úrico relacionadas con un evento coronario agudo. Tercera, se excluyó el 15.4% de los pacientes por no disponer de la determinación del nivel de ácido úrico, esto fue debido a la muerte del paciente o al alta hospitalaria prematura, por lo que se podría haber excluido

a los pacientes de mayor riesgo. En cuarto lugar, los resultados se observaron en una cohorte española con ACS y podrían no ser generalizables a otras poblaciones. En quinto lugar, se observaron diferencias en las características basales entre los grupos, por lo que las diferencias en mortalidad y eventos podrían estar causadas por la propia exposición, tanto por las diferencias en los factores de confusión medidos como los que no fueron medidos, o por ambos. La regresión multivariable se utilizó para disminuir el sesgo causado por los factores de confusión medidos, aunque no puede ajustarse para los factores de confusión no medidos. Por último, no podemos descartar que existan factores de confusión u otras variables no cuantificables que no estuvieran recogidos en el protocolo del estudio.

## **Posibles líneas de investigación**

Respecto al mecanismo responsable de la relación entre un nivel alto de ácido úrico y los resultados cardiovasculares, sigue siendo desconocido y esta pregunta sólo puede ser abordada a través de ensayos clínicos aleatorios. A pesar de este hecho, nuestros datos muestran que la determinación de ácido úrico puede ser una herramienta útil para el pronóstico cardiovascular a medio/largo plazo después de un SCA. Además, los niveles de SUA se recogen rutinariamente en la práctica clínica y se pueden obtener a bajo coste.



## CONCLUSIONES

---





## 7 CONCLUSIONES

### Objetivo primario

1. La hiperuricemia al ingreso de pacientes con síndrome coronario agudo está asociada a una mayor mortalidad cardiovascular, mayor mortalidad por cualquier causa y a mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores a medio-largo plazo, independientemente de otros factores de riesgo.

### Objetivos secundarios

2. La prevalencia de la hiperuricemia en pacientes diagnosticados de síndrome coronario agudo en el Hospital Universitario de San Juan de Alicante en el período 2008-2013 fue del 34.4%.
3. La hiperuricemia durante el ingreso de un paciente con síndrome coronario agudo, definida como un nivel de ácido úrico por encima del límite superior del rango normal establecido por el laboratorio de análisis clínicos, se asocia independientemente de otros factores de riesgo con la mortalidad cardiovascular a medio-largo plazo después del alta.
4. La hiperuricemia durante el ingreso de un paciente con síndrome coronario agudo se asocia independientemente de otros factores de riesgo con la mortalidad por cualquier causa a medio-largo plazo después del alta.
5. La hiperuricemia durante el ingreso de un paciente con síndrome coronario agudo se asocia independientemente de otros factores de riesgo con eventos cardiovasculares mayores ocurridos a medio-largo plazo después del alta.
6. La hiperuricemia durante el ingreso de un paciente con síndrome coronario agudo sin signos de insuficiencia renal se asocia, independientemente de otros factores de riesgo, con la mortalidad, tanto cardiovascular como por cualquier causa, a medio-largo plazo después del alta.
7. La hiperuricemia durante el ingreso de un paciente con síndrome coronario agudo y sin diagnóstico de diabetes no se asocia de forma independiente con la mortalidad a medio-largo plazo después del alta.

8. La hiperuricemia durante el ingreso de un paciente con síndrome coronario agudo no hipertenso se asocia, independientemente de otros factores de riesgo, con la mortalidad cardiovascular a medio-largo plazo después del alta.
9. El modelo predictivo de riesgo GRACE (V1.0) es una herramienta de capacidad predictiva aceptable de riesgo de mortalidad a medio-largo plazo en los pacientes con síndrome coronario agudo del Departamento de Salud de San Juan de Alicante
10. En las categorías de medio y alto riesgo, estimado mediante la escala de riesgo GRACE (V1.0), el pronóstico a medio-largo plazo de los pacientes hiperuricémicos después de un síndrome coronario agudo es significativamente peor que el de los pacientes con niveles de ácido úrico normal.
11. El modelo de GRACE modificado que incluye como factor de riesgo la hiperuricemia reclasifica parece mejorar la reclasificación de riesgo de los pacientes con síndrome coronario que no sufrieron eventos durante el período de estudio de acuerdo al índice de reclasificación de mejora.
12. Reclasificación del riesgo de mortalidad estimado con un modelo de GRACE modificado que incluye la hiperuricemia como factor pronóstico después de un síndrome coronario agudo. Este modelo modificado obtiene una buena calibración y una discriminación aceptable, aunque no se observa un aumento estadísticamente significativo del área bajo la curva ROC respecto al modelo original.



# BIBLIOGRAFÍA

---



## 8 BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases Fact sheet Updated. 2017; Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. Último acceso 10 de Mayo de 2017.
2. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603.
3. Nichols M TN, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M. *European Cardiovascular Disease Statistics 2012*. Brussels: European Society of Cardiology;2012.
4. Ferreira-Gonzalez I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(2):139-144.
5. Nichols M TN SP, Rayner P. European Cardiovascular Disease Statistics. 2017; Disponible en: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>.
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(10):939.
7. Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-171.
8. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2388-2398.
9. Bertomeu V. C-CJ. Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008;8(E):2-9.
10. Heras M, Marrugat J, Aros F, et al. Reduction in Acute Myocardial Infarction Mortality Over a Five-Year Period. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(3):200-208.
11. Mostaza J.M. LC, García-Iglesias F., Estirado E., Ruiz-Rivas J., González-Alegre T et al. Uso de las estatinas en prevención primaria. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2011;35:46-56.
12. Degano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(6):472-481.
13. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J*. 1986;111(2):383-390.

14. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S76-99.
15. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2015.
16. World Health Organization WHO. *Prevention of cardiovascular disease*. Geneva: World Health Organization;2007.
17. Cui J. Overview of risk prediction models in cardiovascular disease research. *Ann Epidemiol*. 2009;19(10):711-717.
18. Hobbs FD. Prevention of cardiovascular diseases. *BMC Med*. 2015;13:261.
19. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-223.
20. Collaboration CTT, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-1681.
21. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-590.
22. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328(7455):1519.
23. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De BD, Pyorala K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(2):121-137.
24. Chironi G. [New biomarkers for cardiovascular risk evaluation]. *Rev Prat*. 2012;62(6):783-785.
25. Wang TJ. New cardiovascular risk factors exist, but are they clinically useful? *Eur Heart J*. 2008;29(4):441-444.
26. MESH Database. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>. Último acceso: 1 de junio 2017
27. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*. 2006;113(19):2335-2362.
28. May A, Wang TJ. Biomarkers for cardiovascular disease: challenges and future directions. *Trends Mol Med*. 2008;14(6):261-267.
29. Kaptoge S, Di AE, Pennells L, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1310-1320.

30. Vogel RA, Benitez RM. Noninvasive assessment of cardiovascular risk: from Framingham to the future. *Rev Cardiovasc Med.* 2000;1(1):34-42.
31. Ruwanpathirana T, Owen A, Reid CM. Review on cardiovascular risk prediction. *Cardiovasc Ther.* 2015;33(2):62-70.
32. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-753.
33. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987-1003.
34. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H, estimation Sgor. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart.* 2007;93(2):172-176.
35. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ.* 2008;336(7659):1475-1482.
36. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation.* 2002;105(3):310-315.
37. Whitworth JA, Chalmers J. World health organisation-international society of hypertension (WHO/ISH) hypertension guidelines. *Clin Exp Hypertens.* 2004;26(7-8):747-752.
38. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA.* 2007;297(6):611-619.
39. McGorrian C, Yusuf S, Islam S, et al. Estimating modifiable coronary heart disease risk in multiple regions of the world: the INTERHEART Modifiable Risk Score. *Eur Heart J.* 2011;32(5):581-589.
40. Diverse Populations Collaborative G. Prediction of mortality from coronary heart disease among diverse populations: is there a common predictive function? *Heart.* 2002;88(3):222-228.
41. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(3):253-261.
42. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
43. Damen JA, Hooft L, Schuit E, et al. Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review. *BMJ.* 2016;353:i2416.

44. Battes L, Akkerhuis M, Van boven N, Boersma E, I K. Cardiovascular risk prediction models in patients with stable coronary artery disease. *Exp Clin Cardiol.* 2014;20:117-129.
45. Wilson PW, D'Agostino R, Sr., Bhatt DL, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med.* 2012;125(7):695-703 e691.
46. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000;284(7):835-842.
47. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003;163:2345-2353.
48. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation.* 2000;101(22):2557-2567.
49. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-952.
50. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 2003;290(7):898-904.
51. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (GloboRisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(5):339-355.
52. de Lemos JA, Lloyd-Jones DM. Multiple biomarker panels for cardiovascular risk assessment. *N Engl J Med.* 2008;358(20):2172-2174.
53. Lloyd-Jones DM, Liu K, Tian L, Greenland P. Narrative review: Assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2006;145(1):35-42.
54. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2006;355(25):2631-2639.
55. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation.* 2007;115(7):928-935.
56. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008;27(2):157-172; discussion 207-112.
57. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology.* 2010;21(1):128-138.



58. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119(17):2408-2416.
59. De Backer G, Graham I, Cooney MT. Do novel biomarkers add to existing scores of total cardiovascular risk? *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(2 Suppl):14-17.
60. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(10):917-938.
61. Cequier A. The MASCARA registry reveals the true nature of acute coronary syndromes treatment in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(8):793-796.
62. Gazi E, Temiz A, Altun B, et al. The association between serum uric acid level and heart failure and mortality in the early period of ST-elevation acute myocardial infarction. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2014;42(6):501-508.
63. Andrés E, Cordero A, Magán P, et al. Long-term mortality and hospital readmission after acute myocardial infarction: an eight-year follow-up study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(5):414-420.
64. Tuppin P, Neumann A, Danchin N, et al. Combined secondary prevention after hospitalization for myocardial infarction in France: analysis from a large administrative database. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102(4):279-292.
65. Briffa TG, Hobbs MS, Tonkin A, et al. Population trends of recurrent coronary heart disease event rates remain high. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(1):107-113.
66. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091.
67. Barrabes JA, Bardají A, Jimenez-Candil J, et al. Pronóstico y manejo del síndrome coronario agudo en España en 2012: estudio DIOCLES. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(2):98-106.
68. Vila-Córcoles A, Forcadell M, de Diego C, et al. Incidence and mortality of ischaemic stroke among people 60 years or older in the region of Tarragona, Spain. *Rev Esp Salud Publica*. 2015;89(6):597-605.
69. Jernberg T, Johanson P, Held C, et al. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2011;305(16):1677-1684.
70. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*. 2011;124(1):40-47.
71. Worner F, Cequier A, Bardají A, et al. Comments on the ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-Segment Elevation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66(1):5-11.

72. Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):1-11.
73. Martín-Ventura J, Blanco-Colio L, Tuñón J, et al. Biomarkers in cardiovascular medicine. *Rev Esp Cardiol*. 2009.
74. Smith JN, Negrelli JM, Manek MB, Hawes EM, Viera AJ. Diagnosis and management of acute coronary syndrome: an evidence-based update. *J Am Board Fam Med*. 2015;28(2):283-293.
75. Aggarwal A, Srivastava S, Velmurugan M. Newer perspectives of coronary artery disease in young. *World J Cardiol*. 2016;8(12):728-734.
76. Quiles J, Miralles-Vicedo B. Update: Acute coronary syndromes (IX). Secondary prevention strategies for acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(10):844-848.
77. Sanz GA. [Risk stratification in acute coronary syndromes: an unresolved issue]. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60 Suppl 3:23-30.
78. Eggers KM, Lindahl B. Prognostic Biomarkers in Acute Coronary Syndromes: Risk Stratification Beyond Cardiac Troponins. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(4):29.
79. Kaski JC, Cruz-Fernández JM, Fernández-Bergés D, et al. [Inflammation markers and risk stratification in patients with acute coronary syndromes: design of the SIESTA Study (Systemic Inflammation Evaluation in Patients with non-ST segment elevation Acute coronary syndromes)]. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(4):389-395.
80. Jacobs DJ, Kroenke C, Crow R, et al. PREDICT: a simple risk score for clinical severity and long-term prognosis after hospitalization for acute myocardial infarction or unstable angina. *Circulation*. 1999;100(6):599-607.
81. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000;102(17):2031-2037.
82. Morrow DA, Antman EM, Giugliano RP, et al. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTIME II substudy. *Lancet*. 2001;358(9293):1571-1575.
83. Krumholz HM, Chen J, Chen YT, Wang Y, Radford MJ. Predicting one-year mortality among elderly survivors of hospitalization for an acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):453-459.
84. Ottervanger JP, Armstrong P, Barnathan ES, et al. Long-term results after the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor abciximab in unstable angina: one-year survival in the GUSTO IV-ACS (Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries IV--Acute Coronary Syndrome) Trial. *Circulation*. 2003;107(3):437-442.
85. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American

College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123(18):e426-579.

86. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
87. Backus BE, Six AJ, Kelder JH, Gibler WB, Moll FL, Doevendans PA. Risk scores for patients with chest pain: evaluation in the emergency department. *Curr Cardiol Rev*. 2011;7(1):2-8.
88. Center for Outcomes Research UoMMS. GRACE Risk Table. 2017; Disponible en: [http://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/grace\\_risk\\_table.aspx](http://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/grace_risk_table.aspx). Último acceso 01 June 2017.
89. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20(4):457-464.
90. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004425.
91. Fuentes Arderiu X. *Bioquímica clínica y patología molecular. Volumen II*. Vol 2. Barcelona 1998.
92. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. *QJM*. 2000;93(11):707-713.
93. Sica DA, Schoolwerth AC. Part 1. Uric acid and losartan. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11(5):475-482.
94. Alderman M, Aiyer KJ. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(3):369-379.
95. Pérez Ruiz F. *Guía de práctica clínica para el manejo de la gota*. Sociedad Española de Reumatología; 2015.
96. Lamb J, Price C. *Kidney function tests. Uric acid*. St. Louis: Elsevier Sanders; 2012.
97. Maesaka JK, Fishbane S. Regulation of renal urate excretion: a critical review. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(6):917-933.
98. Sica D, Schoolwerth A. *Renal handling of organic anions and cations and renal excretion of uric acid*. 2000.
99. Car S, Trkulja V. Higher serum uric acid on admission is associated with higher short-term mortality and poorer long-term survival after myocardial infarction: retrospective prognostic study. *Croat Med J*. 2009;50(6):559-566.
100. Pascual Izuel JM. [Uricemia and metabolic syndrome in patients with arterial hypertension]. *Rev Clin Esp*. 2012;212(9):440-441.

101. Johnson RJ, Gaucher EA, Sautin YY, Henderson GN, Angerhofer AJ, Benner SA. The planetary biology of ascorbate and uric acid and their relationship with the epidemic of obesity and cardiovascular disease. *Med Hypotheses*. 2008;71(1):22-31.
102. Edwards NL. The role of hyperuricemia in vascular disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(2):132-137.
103. Kellgren J, Jeffrey M, Ball J. *The epidemiology of chronic rheumatism*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1963.
104. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yü TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum*. 1977;20(3):895-900.
105. De Miguel E, Puig JG, Castillo C, Peiteado D, Torres RJ, Martín-Mola E. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):157-158.
106. Rouault T, Caldwell DS, Holmes EW. Aspiration of the asymptomatic metatarsophalangeal joint in gout patients and hyperuricemic controls. *Arthritis Rheum*. 1982;25(2):209-212.
107. Choy H. Diet, alcohol, obesity, hyperuricemia and the risk of gout. In: Terkeltaub R, editor. Gout and other crystal arthropathies. In: Terkeltaub R, ed. *Gout and other crystal arthropathies*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:131 – 147.
108. Smith EU, Díaz-Torné C, Perez-Ruiz F, March LM. Epidemiology of gout: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):811-827.
109. Karis E, Crittenden DB, Pillinger MH. Hyperuricemia, gout, and related comorbidities: cause and effect on a two-way street. *South Med J*. 2014;107(4):235-241.
110. Kutzing MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;324(1):1-7.
111. Dousdampanis P, Trigka K, Musso CG, Fourtounas C. Hyperuricemia and chronic kidney disease: an enigma yet to be solved. *Ren Fail*. 2014;36(9):1351-1359.
112. Sonoda H, Takase H, Dohi Y, Kimura G. Uric acid levels predict future development of chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2011;33(4):352-357.
113. Jalal DI, Chonchol M, Chen W, Targher G. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(1):134-146.
114. Levy GD, Rashid N, Niu F, Cheetham TC. Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia. *J Rheumatol*. 2014;41(5):955-962.
115. Wang H, Wei Y, Kong X, Xu D. Effects of urate-lowering therapy in hyperuricemia on slowing the progression of renal function: a meta-analysis. *J Ren Nutr*. 2013;23(5):389-396.

116. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(5):796-803.
117. Sturm G, Kollerits B, Neyer U, Ritz E, Kronenberg F, Group MS. Uric acid as a risk factor for progression of non-diabetic chronic kidney disease? The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *Exp Gerontol*. 2008;43(4):347-352.
118. Bose B, Badve SV, Hiremath SS, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(2):406-413.
119. Mahomed F. On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *Lancet*. 1879;1:399-401.
120. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(1):102-110.
121. Wang J, Qin T, Chen J, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(12):e114259.
122. Torres Jiménez R, García Puig J. Hypertension and hyperuricemia. *Hipertensión y riesgo cardiovascular*. 2002;19:279-284.
123. Campo C, García Puig J, Segura J, María Alcázar J, García-Robles R, Ruilope LM. [Relationship between severity of essential arterial hypertension and the prevalence hyperuricemia]. *Med Clin (Barc)*. 2001;117(3):85-89.
124. Cappuccio FP, Strazzullo P, Farinano E, Trevisan M. Uric acid metabolism and tubular sodium handling. Results from a population-based study. *JAMA*. 1993;270(3):354-359.
125. Baumgartner-Parzer SM, Waldhäusl WK. The endothelium as a metabolic and endocrine organ: its relation with insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109 Suppl 2:S166-179.
126. Mazzali M, Kanbay M, Segal MS, et al. Uric acid and hypertension: cause or effect? *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(2):108-117.
127. Alper AB, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension*. 2005;45(1):34-38.
128. Lv Q, Meng XF, He FF, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013;8(2):e56864.
129. Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1737-1742.

130. Villegas R, Xiang YB, Elasy T, et al. Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: the Shanghai Men's Health Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22(5):409-416.
131. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev.* 2009;30(1):96-116.
132. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;293(2):C584-596.
133. Liu Z, Que S, Zhou L, Zheng S. Dose-response Relationship of Serum Uric Acid with Metabolic Syndrome and Non-alcoholic Fatty Liver Disease Incidence: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Sci Rep.* 2015;5:14325.
134. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int.* 2005;67(5):1739-1742.
135. Quiñones Galvan A, Natali A, Baldi S, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol.* 1995;268(1 Pt 1):E1-5.
136. Ter Maaten JC, Voorburg A, Heine RJ, Ter Wee PM, Donker AJ, Gans RO. Renal handling of urate and sodium during acute physiological hyperinsulinaemia in healthy subjects. *Clin Sci (Lond).* 1997;92(1):51-58.
137. Hikita M, Ohno I, Mori Y, Ichida K, Yokose T, Hosoya T. Relationship between hyperuricemia and body fat distribution. *Intern Med.* 2007;46(17):1353-1358.
138. Khitan Z, Kim DH. Fructose: a key factor in the development of metabolic syndrome and hypertension. *J Nutr Metab.* 2013;2013:682673.
139. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013;62(10):3307-3315.
140. Barlow KA. Hyperlipidemia in primary gout. *Metabolism.* 1968;17(3):289-299.
141. Peng TC, Wang CC, Kao TW, et al. Relationship between hyperuricemia and lipid profiles in US adults. *Biomed Res Int.* 2015;2015:127596.
142. Wirth A, Rothenfelde B. [Metabolic syndrome]. *Versicherungsmedizin.* 1996;48(6):193-199.
143. Babio N, Martínez-González MA, Estruch R, et al. Associations between serum uric acid concentrations and metabolic syndrome and its components in the PREDIMED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(2):173-180.
144. Kanbay M, Segal M, Afsar B, Kang DH, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart.* 2013;99(11):759-766.
145. Haig A. On Uric Acid and Arterial Tension. *Br Med J.* 1889;1(1467):288-291.

146. Braga F, Pasqualetti S, Ferraro S, Panteghini M. Hyperuricemia as risk factor for coronary heart disease incidence and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(1):7-15.
147. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1999;131(1):7-13.
148. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, Gudnason V, Danesh J. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med.* 2005;2(3):e76.
149. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(2):170-180.
150. Zhao G, Huang L, Song M, Song Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis.* 2013;231(1):61-68.
151. Feig DI. Hyperuricemia and hypertension. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012;19(6):377-385.
152. Gagliardi AC, Miname MH, Santos RD. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2009;202(1):11-17.
153. Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, et al. Hyperuricemia associated with high cardiac event rates in the elderly with chronic heart failure. *J Cardiol.* 2006;47(5):219-228.
154. Tamariz L, Harzand A, Palacio A, Verma S, Jones J, Hare J. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. *Congest Heart Fail.* 2011;17(1):25-30.
155. Huang H, Huang B, Li Y, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(1):15-24.
156. Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure. *Circ Heart Fail.* 2009;2(6):556-562.
157. Weir CJ, Muir SW, Walters MR, Lees KR. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke.* 2003;34(8):1951-1956.
158. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(7):885-892.
159. Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM, et al. Serum uric acid and outcome after acute ischemic stroke: PREMIER study. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(2):168-174.
160. Llull L, Amaro S, Chamorro Á. Administration of Uric Acid in the Emergency Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(1):4.

161. Trkulja V, Car S. On-admission serum uric acid predicts outcomes after acute myocardial infarction: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *Croat Med J.* 2012;53(2):162-172.
162. Yan L, Liu Z, Zhang C. Uric acid as a predictor of in-hospital mortality in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Cell Biochem Biophys.* 2014;70(3):1597-1601.
163. Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, et al. Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction (the Japanese Acute Coronary Syndrome Study). *Am J Cardiol.* 2005;96(4):489-495.
164. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, Sori A, Bernardo P, Gensini GF. Uric acid in the acute phase of ST elevation myocardial infarction submitted to primary PCI: its prognostic role and relation with inflammatory markers: a single center experience. *Int J Cardiol.* 2010;138(2):206-209.
165. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, Ahmed A, Filippatos G. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2016;213:4-7.
166. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, Picariello C, Gensini GF. Uric acid in the early risk stratification of ST-elevation myocardial infarction. *Intern Emerg Med.* 2012;7(1):33-39.
167. Pascual-Figal DA, Hurtado-Martínez JA, Redondo B, Antolinos MJ, Ruipérez JA, Valdes M. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(5):518-524.
168. Tatli E, Aktoz M, Buyuklu M, Altun A. The relationship between coronary artery disease and uric acid levels in young patients with acute myocardial infarction. *Cardiol J.* 2008;15(1):21-25.
169. Cordero A, Bertomeu-Gonzalez V, Moreno-Arribas J, et al. Burden of systemic hypertension in patients admitted to cardiology hospitalization units. *Am J Cardiol.* 2011;108(11):1570-1575.
170. Cordero A, Moreno-Arribas J, Bertomeu-Gonzalez V, et al. Los niveles bajos de colesterol HDL se asocian de forma independiente a enfermedad coronaria aguda en pacientes que ingresan por dolor torácico. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(4):319-325.
171. Cordero A, Lopez-Palop R, Bertomeu-Gonzalez V, Carrillo P, Moreno-Arribas J, Bertomeu-Martínez V. Perfil clínico y pronóstico de los pacientes con síndrome coronario agudo y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad <70 mg/dl. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(7):588-589.
172. Cordero A, Lopez-Palop R, Carrillo P, Miralles B, Masia MD, Bertomeu-Martínez V. Valor pronóstico de la escala INTERHEART-colesterol para pacientes que ingresan por dolor torácico. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(7):578-580.
173. Cordero A, Facila L, Garcia-Carrilero M, Gunturiz C, Montagud V, Nunez J. Hábitos dietéticos en el desayuno de pacientes que ingresan por síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(9):814-815.



174. Cordero A, Lopez-Palop R, Carrillo P, et al. Comparison of Long-Term Mortality for Cardiac Diseases in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol*. 2016;117(7):1088-1094.
175. Cordero A, Lopez-Palop R, Carrillo P, et al. Cambios en el tratamiento y el pronóstico del síndrome coronario agudo con la implantación del código infarto en un hospital con unidad de hemodinámica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(8):754-759.
176. Cordero A, Lopez-Palop R, Carrillo P, Frutos A, Bertomeu-Martinez V. Adición de antianginosos y complicaciones cardiovasculares recurrentes asociadas a la revascularización coronaria incompleta en el síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2017.
177. Cordero A, López-Palop R, Carrillo P, et al. Initial experience with bioresorbable vascular scaffolds for percutaneous revascularisation in patients with acute coronary syndrome. *Vessel Plus*. 2017.
178. Departamento de Salud Alicante Sant Joan. 2015; Disponible en: <http://www.dep17.san.gva.es/25aniversario/>. Último acceso 15 May 2017, 2017.
179. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):e139-228.
180. Worner F, Cequier A, Bardaji A, et al. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(1):5-11.
181. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):1-266.
182. Cook NR, Ridker PM. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. *Ann Intern Med*. 2009;150(11):795-802.
183. Barrabes JA, Bardaji A. DIOCLEES: Some Caveats and New Questions. Response. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(2):164.
184. Abu-Assi E, Lopez-Lopez A, Gonzalez-Salvado V, et al. El riesgo de eventos cardiovasculares tras un evento coronario agudo persiste elevado a pesar de la revascularización, especialmente durante el primer año. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(1):11-18.
185. Bertomeu V, Cequier A, Bernal JL, et al. Mortalidad intrahospitalaria por infarto agudo de miocardio. Relevancia del tipo de hospital y la atención dispensada. Estudio RECALCAR. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(12):935-942.
186. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017.
187. Meroño O, Cladellas M, Ribas-Barquet N, et al. El déficit de hierro es un determinante de la capacidad funcional y de la calidad de vida a los 30 días tras un síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(5):363-370.

188. Mokdad AH, Dwyer-Lindgren L, Fitzmaurice C, et al. Trends and Patterns of Disparities in Cancer Mortality Among US Counties, 1980-2014. *JAMA*. 2017;317(4):388-406.
189. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-1403.
190. Pilgrim T, Vranckx P, Valgimigli M, et al. Risk and timing of recurrent ischemic events among patients with stable ischemic heart disease, non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, and ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2016;175:56-65.
191. B L, T W, Hn Z, et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2011;11:832.
192. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med*. 1987;82(3):421-426.
193. Al-Arfaj AS. Hyperuricemia in Saudi Arabia. *Rheumatol Int*. 2001;20(2):61-64.
194. Timóteo AT, Lousinha A, Labandeiro J, et al. Serum uric acid: a forgotten prognostic marker in acute coronary syndromes? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2(1):44-52.
195. Ndrepepa G, Braun S, Haase HU, et al. Prognostic value of uric acid in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2012;109(9):1260-1265.
196. Ferreira-Gonzalez I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, et al. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(8):803-816.
197. Ferreira-Gonzalez I, Carrillo X, Martin V, et al. Interhospital Variability in Drug Prescription After Acute Coronary Syndrome: Insights From the ACDC Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(2):117-124.
198. Shacham Y, Gal-Oz A, Flint N, Keren G, Arbel Y. Serum Uric Acid Levels and Renal Impairment among ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Intervention. *Cardiorenal Med*. 2016;6(3):191-197.
199. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(8):1372-1374.
200. von Lueder TG, Girerd N, Atar D, et al. Serum uric acid is associated with mortality and heart failure hospitalizations in patients with complicated myocardial infarction: findings from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(11):1144-1151.
201. Levantesi G, Marfisi RM, Franzosi MG, et al. Uric acid: a cardiovascular risk factor in patients with recent myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013;167(1):262-269.

202. Liese AD, Hense HW, Löwel H, Döring A, Tietze M, Keil U. Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. *Epidemiology*. 1999;10(4):391-397.
203. Panero F, Gruden G, Perotto M, et al. Uric acid is not an independent predictor of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a population-based study. *Atherosclerosis*. 2012;221(1):183-188.
204. Zoppini G, Targher G, Negri C, et al. Elevated serum uric acid concentrations independently predict cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1716-1720.
205. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, Spini V, Angelotti P, Gensini GF. Uric acid and mild renal impairment in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J*. 2015;49(1):14-19.
206. Kowalczyk J, Francuz P, Swoboda R, et al. Prognostic significance of hyperuricemia in patients with different types of renal dysfunction and acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Nephron Clin Pract*. 2010;116(2):c114-122.
207. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension*. 1999;34(1):144-150.
208. Amin AP, Spertus JA, Reid KJ, et al. The prognostic importance of worsening renal function during an acute myocardial infarction on long-term mortality. *Am Heart J*. 2010;160(6):1065-1071.
209. Shacham Y, Leshem-Rubinow E, Steinvil A, et al. Renal impairment according to acute kidney injury network criteria among ST elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous intervention: a retrospective observational study. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(7):525-532.
210. Kang DH, Nakagawa T. Uric acid and chronic renal disease: possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease. *Semin Nephrol*. 2005;25(1):43-49.
211. Ejaz AA, Mu W, Kang DH, et al. Could uric acid have a role in acute renal failure? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(1):16-21.
212. Cordero A, Galve E, Bertomeu-Martinez V, et al. Tendencias en factores de riesgo y tratamientos de pacientes con cardiopatía isquémica estable atendidos en consultas de cardiología entre 2006 y 2014. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(4):401-407.
213. Elbarouni B, Goodman SG, Yan RT, et al. Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada. *Am Heart J*. 2009;158(3):392-399.
214. Abu-Assi E, García-Acuña JM, Peña-Gil C, González-Juanatey JR. Validation of the GRACE risk score for predicting death within 6 months of follow-up in a contemporary cohort of patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(6):640-648.

215. de Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005;26(9):865-872.
216. Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Cabanas-Grandio P, et al. Walking beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) model in the death risk stratification during hospitalization in patients with acute coronary syndrome: what do the AR-G (ACTION [Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network] Registry and GWTG [Get With the Guidelines] Database), NCDR (National Cardiovascular Data Registry), and EuroHeart Risk Scores Provide? *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(11):1117-1125.
217. Alnasser SM, Huang W, Gore JM, et al. Late Consequences of Acute Coronary Syndromes: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Follow-up. *Am J Med*. 2015;128(7):766-775.
218. Manzano-Fernandez S, Sanchez-Martinez M, Flores-Blanco PJ, et al. Comparison of the Global Registry of Acute Coronary Events Risk Score Versus the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines Risk Score to Predict In-Hospital Mortality and Major Bleeding in Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol*. 2016;117(7):1047-1054.
219. Henderson RA, Jarvis C, Clayton T, Pocock SJ, Fox KA. 10-Year Mortality Outcome of a Routine Invasive Strategy Versus a Selective Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: The British Heart Foundation RITA-3 Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(5):511-520.
220. Kozieradzka A, Kaminski KA, Maciorkowska D, et al. GRACE, TIMI, Zwolle and CADILLAC risk scores--do they predict 5-year outcomes after ST-elevation myocardial infarction treated invasively? *Int J Cardiol*. 2011;148(1):70-75.
221. Cordero A, Morillas P, Bertomeu-Gonzalez V, et al. Pathological ankle-brachial index is equivalent of advanced age in acute coronary syndromes. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(12):1268-1274.
222. Cordero A, Morillas P, Bertomeu-Gonzalez V, et al. Clustering of target organ damage increases mortality after acute coronary syndromes in patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens*. 2011;25(10):600-607.



## ANEXOS

---



## ANEXO 1: Ecuaciones para calcular el NRI

*Índice de mejoría de la reclasificación: NRI*

Consideremos una situación en la cual las probabilidades predichas de un evento de interés dado se estiman usando dos modelos que comparten todos los factores de riesgo, a excepción de un nuevo marcador. El NRI exige categorizar las probabilidades predichas por ambos modelos en un conjunto de categorías de riesgo y construir con las categorías del modelo nuevo y viejo dos tablas de contingencia, una para los eventos y otra para los no eventos.

El NRI se define como la diferencia de las proporciones de sujetos con evento que suben de categoría y los que bajan, menos esa misma diferencia en los sujetos sin evento:

$$\widehat{NRI} = (\hat{p}_{suben, eventos} - \hat{p}_{bajan, eventos}) - (\hat{p}_{suben, noeventos} - \hat{p}_{bajan, noeventos})$$

Es decir el NRI cuantifica lo que mejora la clasificación para los eventos, descontando lo que empeora para los no eventos.

Asumiendo independencia entre eventos y no eventos y sus probabilidades predichas, se puede calcular una prueba asintótica de la hipótesis nula de  $NRI=0$ , con una generalización de la prueba de McNemar para la comparación de proporciones no independientes.

$$z = \frac{\widehat{NRI}}{\sqrt{\frac{\hat{p}_{suben, eventos} + \hat{p}_{bajan, eventos}}{n^\circ \text{ eventos}} + \frac{\hat{p}_{suben, noeventos} + \hat{p}_{bajan, noeventos}}{n^\circ \text{ no eventos}}}}$$

Índice de mejoría de la discriminación: IDI.

El IDI se define como la diferencia de las medias de las probabilidades del evento, estimadas por los modelos nuevo y viejo en los pacientes que hacen evento, menos la misma diferencia en aquellos que no hacen evento:

$$\widehat{IDI} = (\widehat{p}_{\text{nuevo, eventos}} - \widehat{p}_{\text{viejo, eventos}}) - (\widehat{p}_{\text{nuevo, no eventos}} - \widehat{p}_{\text{viejo, no eventos}})$$

Donde  $\widehat{p}_{\text{nuevo, eventos}}$  es la media de las probabilidades predichas del evento por el nuevo modelo, en los pacientes que hacen evento;  $\widehat{p}_{\text{viejo, eventos}}$  es la media de las probabilidades predichas del evento por el viejo modelo, en los pacientes que hacen evento, etc. Es decir, el IDI representa lo que mejora en promedio el nuevo modelo en cuanto a la predicción de más verdaderos eventos, descontando lo que empeora por la predicción de falsos eventos.

Asumiendo independencia entre eventos y no eventos y sus probabilidades predichas, se puede calcular una prueba asintótica de la hipótesis nula de  $IDI=0$ .

$$z = \frac{\widehat{IDI}}{\sqrt{\widehat{EE}(\widehat{p}_{\text{nuevo, eventos}} - \widehat{p}_{\text{viejo, eventos}})^2 + \widehat{EE}(\widehat{p}_{\text{nuevo, no eventos}} - \widehat{p}_{\text{viejo, no eventos}})^2}}$$

## Fuentes

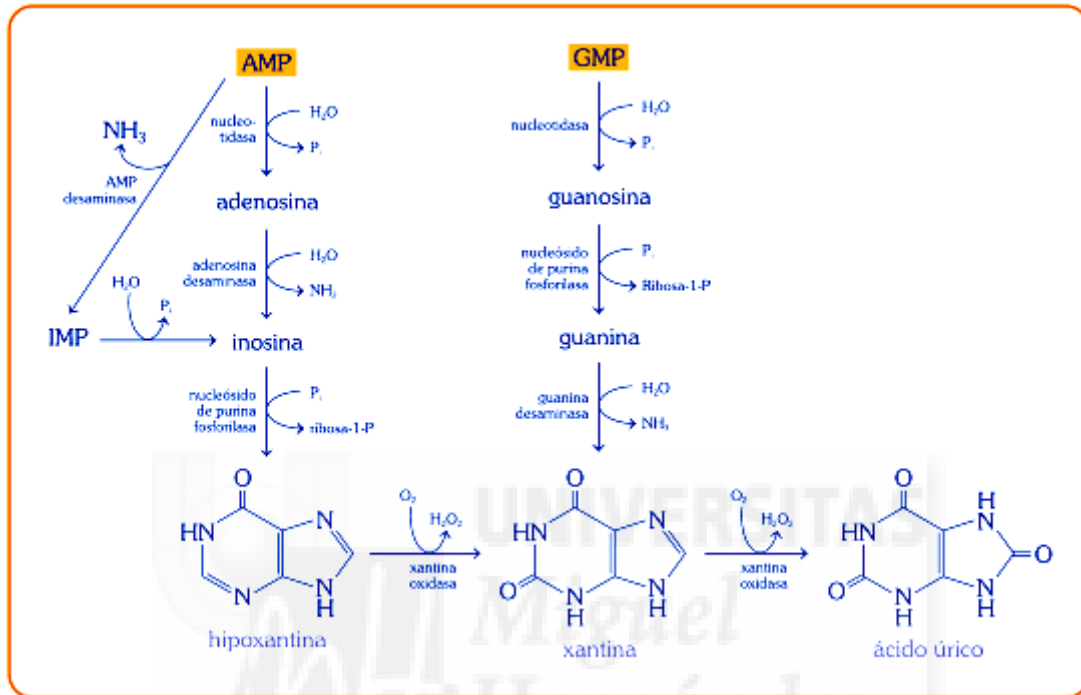
1. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Statistics in Medicine* 2008; **27**:157-172.



2. Comparación de modelos pronósticos. Hospital Universitario Ramón y Cajal.  
Disponible en: [http://www.hrc.es/bioest/IDI\\_y\\_%20NRI.html](http://www.hrc.es/bioest/IDI_y_%20NRI.html) (Último acceso: 1 de junio 2017)



## ANEXO 2: Degradación de las purinas- Formación del ácido úrico



**Fuente:**

Donald Voet, Judith G. Voet, Charlotte W. Pratt. Fundamentos de Bioquímica La vida a nivel molecular. 2007 (Figura 18.15, p. 245)

## ANEXO 3: Difusión de resultados

Este trabajo ha sido aceptado para su presentación como póster moderado en el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología el 27 de agosto de 2017. A continuación la carta de aceptación:

### Esc Congress 2017 - Abstract Results - Action Required



Scientific Department <abstracts@escardio.org>

mié 19/04, 16:32

Usted ▾



Responder | ▾

Reenviaste este mensaje el 19/04/2017 18:38

Dear Miss Lopez-Pineda,

Congratulations! - At least one of your abstract(s) has been accepted for presentation at ESC Congress 2017 in Barcelona, Spain.

In order to confirm the presentation, the following steps need to be completed by the submitter (STEP 1) and by the presenter (STEP 2 and 3):

**Step 1 - Select and confirm the abstract presenter's details upon receipt of this email** - [here](#) -

<https://escol.escardio.org/MyESC/modules/congress/Abstract/default.aspx?eventID=607>

Please log in to using your My ESC account (e-mail and password) - same account you used for submission- You will also be able to view the abstract presentation time and format.

**Step 2 - Submit the agreement form before 26 May 2017**

The presenter selected in Step 1 will receive instructions by e-mail to confirm the presentation and submit his/her agreement form.

**Step 3 - Register for the Congress** - ESC Congress is proud to offer many opportunities to abstract presenters from early fee discount to special rates. [See conditions and deadlines](#)

Also, by [becoming an ESC Professional Member](#) you can further save on registration and take advantage of many benefits at the congress and all year long.

We remind you that Hotel and travel expenses will not be covered by the ESC and recommend you [book your hotel fast to benefit from the best rates available](#).

We thank you very much for your valuable contribution to the scientific content of ESC Congress 2017 and look forward to receiving your confirmation.

Best regards,  
Scientific Programmes Department  
European Society of Cardiology

Este trabajo ha sido aceptado para su presentación como oral en el Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares de la Sociedad Española de Cardiología el 27 de octubre de 2017. A continuación la carta de aceptación:

SEC 2017 SEC2017 - Comunicación libre recibida N°: 8637

 Comunicaciones - SEC <comunicaciones@cardiologiacongresos.org>  Responder | v

vie 30/06, 9:39  
Usted ↕

Reenviaste este mensaje el 30/06/2017 9:56

Estimada Dra. López Pineda:

Me satisface notificarte que vuestra comunicación titulada: "La hiperuricemia como factor pronóstico después de un síndrome coronario agudo", ha sido aceptada para su presentación Oral en SEC 2017 – El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares (Madrid, 26/28 de octubre).

La comunicación debe ser presentada el Viernes 27 de octubre a las 16:30 en la Sala de Ponentes (Planta 2.Izda) dentro de la sesión de Comunicaciones Orales sobre "Biomarcadores y escalas de riesgo vascular".

El tiempo disponible es de 10 minutos para la exposición y 5 para la discusión de la comunicación. Recuerda que deberás probar tu presentación en la Sala de Ponentes con un técnico al menos 2 horas antes del inicio de tu sesión, o el día anterior si la sesión empieza a las 09:00 h. También tendrás la posibilidad de subir tu presentación a través de una web securizada, recibirás para ello un correo con tus claves quince días antes del Congreso.

A mediados del mes de Julio, estará disponible en la web del congreso la Normativa de Ponentes y Medios Audiovisuales. Por favor, revisala exhaustivamente antes de preparar tu presentación.

A continuación te indico los comentarios que los evaluadores han querido transmitirme sobre este trabajo:

Se nota demasiado que es un resumen en inglés reciclado (al menos procurar traducir bien: table, mortality). El trabajo es meritorio y relevante

Recibe un cordial saludo,

Luis Rodríguez Padial  
Presidente del Comité Científico

Además, se ha enviado a una revista internacional con un índice de impacto en el cuartil 1, para la cual en estos momentos nos encontramos haciendo cambios solicitados por los revisores.