

Revisión clínica

Medwave 2016 Oct;16(10):e6606 doi: 10.5867/medwave.2016.10.6606

La hiperuricemia como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular: revisión clínica

Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular disease: clinical review

Autor: Álvaro Gudiño Gomezjurado[1]

Filiación:

[1] Facultad de medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador

E-mail: alvaro1983@outlook.com

Citación: Gudiño Gomezjurado A. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular disease: clinical review. *Medwave* 2016 Oct;16(10):e6606 doi: 10.5867/medwave.2016.10.6606

Fecha de envío: 30/7/2016

Fecha de aceptación: 13/10/2016

Fecha de publicación: 15/11/2016

Origen: no solicitado

Tipo de revisión: con revisión por dos pares revisores externos, a doble ciego

Palabras clave: hiperuricemia, cardiovascular disease, hypertension, atrial fibrillation, heart failure, coronary disease

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares son una de las causas más importantes de morbimortalidad a nivel mundial. Varios factores de riesgo se han asociado con el desarrollo de estas patologías. Sin embargo, existe controversia si la hiperuricemia es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Para responder esta interrogante, se realizó la revisión bibliográfica de los más relevantes trabajos publicados en los últimos seis años. Dichos trabajos evaluaron la asociación de la hiperuricemia con cuatro de las principales patologías cardiovasculares: la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardiaca y la fibrilación auricular.

Abstract

Cardiovascular diseases are one of the most important causes of morbidity and mortality worldwide. Several risk factors have been associated with the development of these pathologies. However, there is controversy about whether hyperuricemia is an independent risk factor for developing cardiovascular disease. To answer this question, we performed a recent literature review of relevant published material to assess the association of hyperuricemia with four major cardiovascular diseases: hypertension, coronary heart disease, heart failure and atrial fibrillation.

Introducción

Durante el año 2008 se produjeron a nivel mundial 17,3 millones de muertes por enfermedades cardiovasculares y se prevé que hasta el año 2030 se produzcan anualmente 23 millones de muertes debido a esta causa [1].

Entre los factores de riesgo más importantes se destacan el sexo, la raza, la hipercolesterolemia, la obesidad, la insulinoresistencia, el consumo de tabaco, los trastornos de ansiedad o de depresión y la herencia. Sin embargo, durante los últimos años se ha conjeturado la posibilidad de que la hiperuricemia sea un factor de riesgo

independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares [1], [2], [3].

La primera vez que se asoció a la hiperuricemia con las enfermedades cardiovasculares fue en 1950. A partir de entonces ha existido controversia en relación al papel que cumple el ácido úrico como factor de riesgo independiente para el desarrollo de algunas de las enfermedades cardiovasculares más prevalentes, como la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardiaca y la fibrilación auricular[3], [4], [5].

Con estos antecedentes se planteó la realización de este trabajo, con el objetivo de efectuar una revisión bibliográfica de la evidencia publicada en los últimos años sobre la relación clínica y fisiopatológica de la hiperuricemia con las enfermedades cardiovasculares más comúnmente diagnosticadas en la práctica médica. Entre estas destacan la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardiaca y la fibrilación auricular.

Métodos

La búsqueda bibliográfica se realizó a través de la base de datos MEDLINE/PubMed de artículos publicados entre los años 2010 y 2016. Se incluyeron artículos originales, de revisión y metanálisis publicados en idioma inglés. No se tomaron en cuenta aquellas publicaciones como cartas al editor, consensos o artículos que no estuvieran disponibles en su versión completa.

Los principales términos para la búsqueda fueron: *cardiovascular risk and uric acid; hypertension and uric acid; heart failure and uric acid; coronary disease and uric acid; atrial fibrillation and uric acid.*

Resultados

Fisiopatología del ácido úrico sobre el aparato cardiovascular

El ácido úrico es un ácido orgánico débil que se forma producto de la oxidación de la xantina e hipoxantina por acción de la enzima xantina oxidoreductasa [2]. A pH fisiológico se encuentra como urato monosódico. Cuando incrementa su concentración y disminuye su solubilidad, aumenta el riesgo de que se deposite en los tejidos o forme parte estructural de algunos tipos de cálculos renales [6].

Se consideran normales los valores de ácido úrico que se encuentran por debajo de seis microgramos por decilitro en las mujeres y siete microgramos por decilitro en los hombres, considerando que estos valores pueden estar influenciados por factores como la raza (las personas de raza negra tienen menor concentración de ácido úrico comparado con las personas de raza blanca), el sexo (el nivel de ácido úrico es mayor en los hombres que en las mujeres), el consumo de ciertos alimentos como las carnes rojas y mariscos o la ingesta de alcohol [3], [4], [6], [7], [8].

Fisiológicamente, el ácido úrico tiene un efecto dual ya que actúa como antioxidante a nivel extracelular y como prooxidante a nivel intracelular [4], [5], [7]. El efecto prooxidante está mediado por la acción de la enzima xantina oxidasa la cual induce la generación de especies reactivas de oxígeno, la liberación de citocinas proinflamatorias y la disminución de la síntesis de óxido nítrico por inactivación de la enzima óxido nítrico sintasa. En último término, esto se traduce en el aumento del estrés oxidativo y de la apoptosis celular [1], [5], [8].

Se ha comprobado que la hiperuricemia se asocia a una mayor actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente en pacientes previamente

hipertensos y obesos, ya que la hiperuricemia aumenta los niveles de angiotensina 2 provocando mayor vasoconstricción. Ello se traduce clínicamente en una hipertensión arterial de difícil control [8], [9].

Por otro lado, el aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona también se asocia a una mayor activación de la proteincinasa mitógena activada, lo que lleva a un incremento de la apoptosis de las fibras musculares cardíacas. Por este motivo, la hiperuricemia a través de este mecanismo puede contribuir al proceso fisiopatológico de la insuficiencia cardiaca y de la fibrilación auricular [8], [10], [11].

Otro aspecto en el que se ha relacionado a la hiperuricemia es con la aterogénesis, ya que se ha demostrado que el ácido úrico actúa en diferentes etapas del proceso de formación de la placa aterosclerótica. Estos efectos se pueden producir por provocar daño directo sobre la célula endotelial, por inducir una mayor proliferación de músculo liso o por provocar un aumento del núcleo lipídico con una merma de la concentración de tejido fibroso, lo que generará una placa más inestable y con mayor riesgo de rotura [7], [12], [13].

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es una de las enfermedades cardiovasculares más comúnmente diagnosticadas, responsable de 1,5 millones de muertes por año aproximadamente [3], [4]. Existe evidencia que relaciona a la hiperuricemia con un mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial en poblaciones con elevado consumo de sal y en personas jóvenes. Sin embargo, no está claro si esta relación se mantiene en la población general [1], [4].

Dos metanálisis realizados sobre estudios prospectivos encontraron que las personas con hiperuricemia presentaron mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial, especialmente en personas afroamericanas y asiáticas [14]. También se evidenció que las personas con hiperuricemia incrementaron entre 13 y 15% el riesgo de desarrollar hipertensión arterial por cada microgramo por decilitro de ácido úrico que aumentaba por encima del valor normal riesgo relativo= 1,15 (intervalo de confianza de 95%; 1,06-1,26) [15].

Finalmente, un estudio de cohorte mostró que inclusive aquellas personas que se encontraban con niveles de ácido úrico dentro de los valores normales presentaron un mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial. El riesgo aumentó en 66% en las mujeres, *odds ratio* 1,76 (intervalo de confianza 95%; 1,48-2,08) y en 54% en los varones *odds ratio* 1,54 (intervalo de confianza 95%; 1,27-1,87) [5].

Sobre esta base podemos considerar que la hiperuricemia es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertensión arterial, aunque no queda claro si con los niveles de corte de ácido úrico actualmente considerados como normales podemos predecir con exactitud el riesgo de desenvolver esta enfermedad.

Enfermedad coronaria

La enfermedad coronaria es una de las principales causas de muerte por enfermedad cardiovascular a nivel mundial [16]. En los Estados Unidos de América durante el año 2011 se produjeron 375 295 defunciones por esta causa y se estima que cada año se diagnostican 635 000 nuevos casos [1], [13], [16].

En los últimos años, varios estudios se han llevado a cabo con el fin de investigar si la hiperuricemia es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria con resultados contradictorios.

Un estudio transversal evidenció que en pacientes diabéticos e hipertensos, la hiperuricemia se asoció con mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria, *odds ratio* 1,77 (intervalo de confianza 95%; 1,31-2,39) ($p < 0,001$) [17]. En la misma línea, dos metanálisis demostraron una modesta pero significativa asociación entre la hiperuricemia y la presentación de nuevos eventos coronarios, riesgo relativo=1,67 (intervalo de confianza 95%; 1,30-2,04); como también el aumento de la mortalidad por esta causa en pacientes de sexo femenino, riesgo relativo=2,44 (intervalo de confianza 95%; 1,69-3,54) [16], [18], [19].

No obstante, varios estudios de cohorte y un metanálisis de 11 estudios aleatorizados no lograron demostrar una asociación significativa entre estas dos patologías. Tampoco consiguieron evidenciar que el tratamiento activo para la hiperuricemia se vincule a una disminución del riesgo de desarrollar nuevos eventos coronarios *odds ratio*: 0,96 (intervalo de confianza 95%; 0,81-1,14); ($p = 0,685$) [2], [20], [21], [22].

Otro aspecto tratado por varios trabajos fue la relación entre la hiperuricemia y la gravedad de las lesiones coronarias, evaluadas por estudios angiográficos. En este contexto, cuatro trabajos de corte transversal evidenciaron que los pacientes con niveles elevados de ácido úrico tuvieron mayor riesgo de presentar lesiones coronarias complejas o compromiso triarterial. Esta asociación es más fuerte en pacientes con niveles de ácido úrico iguales o mayores a 5,4 microgramos por decilitro (74% de sensibilidad y 53% de especificidad) [8], [23], [24], [25].

Finalmente, en función de estos hallazgos podemos concluir que la evidencia es contradictoria respecto de que la hiperuricemia sea un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad coronaria, aunque existan indicios que podrían relacionar los niveles elevados de ácido úrico con el mayor riesgo de presentar lesiones coronarias complejas.

Insuficiencia cardiaca

Entre el 1% y 2% de las muertes por causa cardiovascular son a consecuencia de la insuficiencia cardiaca [11], [26]. Varios trabajos evidenciaron que la hiperuricemia está asociada a mayor riesgo de alteración de diferentes parámetros hemodinámicos como el aumento de la presión en la aurícula derecha, el aumento de la presión capilar pulmonar, el aumento de la presión sistólica pulmonar y la

disminución del índice cardiaco. Sin embargo, no existe consenso en cuanto a determinar si los niveles elevados de ácido úrico están relacionados con un mayor riesgo de presentar descompensaciones clínicamente manifiestas o a un aumento en el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca [3], [26], [27], [28].

Varios estudios, tanto retrospectivos como prospectivos, encontraron que los pacientes con hiperuricemia presentaron aumento en el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, así como una mayor posibilidad de presentar descompensación clínica por esta causa [3], [29], [30]. Así también, un metanálisis evidenció que comparados con los pacientes con niveles normales de uricemia, las personas con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida y niveles elevados de ácido úrico presentaron un aumento de la mortalidad del 4% HR (*hazard rate*) 1,04, (intervalo de confianza 95%; 1,02-1,06) [26].

Basados en estos antecedentes, varios trabajos buscaron determinar si el tratamiento de la hiperuricemia se asociaba a la disminución del riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. Diferentes estudios encontraron que los pacientes con insuficiencia cardiaca en tratamiento con hipo uricemiantes presentaron mejoría en la fracción de eyección y disminuyeron los niveles de péptido cerebral natriurético [11], [27], [31], [32], [33]. No obstante, un metanálisis con 11 artículos aleatorizados falló en demostrar que el tratamiento activo de la hiperuricemia se asociaba con el menor riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca *odds ratio* 1,407 (intervalo de confianza 95%; 0,272-7,273) ($p = 0,683$) [22].

Otros grupos estudiados fueron aquellos de pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada [34], [35]. En ambos grupos se evidenció que los pacientes que mantenían niveles de ácido úrico elevados incrementaron la morbimortalidad asociada a la insuficiencia cardiaca [35], [36], [37]. Sin embargo, en el grupo de pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, esta asociación sólo fue significativa en pacientes de sexo femenino [11].

En conclusión, podemos afirmar que la hiperuricemia es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de insuficiencia cardiaca y que su presencia se encuentra asociada al aumento de la mortalidad. Sin embargo, no existe evidencia para considerar al tratamiento activo de la hiperuricemia como una alternativa para disminuir la mortalidad o el número de complicaciones asociadas a la insuficiencia cardiaca.

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular es la arritmia más frecuentemente diagnosticada en la práctica clínica y la que presenta mayor repercusión sobre la morbimortalidad cardiovascular [38]. Entre los factores de riesgo asociados a su desarrollo se destacan la edad avanzada, el sexo masculino, los

antecedentes de hipertensión arterial, de diabetes mellitus tipo 2, de insuficiencia cardiaca o infarto agudo de miocardio [3], [38].

En los últimos años, varios estudios han evaluado si la hiperuricemia es un factor de riesgo independiente para desarrollar fibrilación auricular, tanto en la población general como en aquellos pacientes sometidos a cirugía cardiaca o procedimientos de crioblación.

Respecto de la primera hipótesis, tres estudios (uno de corte transversal y dos de cohorte) evidenciaron que comparado con los pacientes normo uricémicos, la hiperuricemia se asoció con mayor riesgo de desarrollar fibrilación auricular. Esta relación fue más importante en las mujeres (40%) que en los hombres (17%) [38], [39], [40].

En relación a la segunda interrogante, un estudio encontró que la hiperuricemia está asociada a mayor riesgo de recurrencia de la fibrilación auricular después de un procedimiento de crioblación HR: 1,96 (intervalo de confianza 95%; 1,49–2,59) ($p < 0,0001$), siendo más frecuente en aquellos pacientes con niveles de ácido úrico iguales o mayores a 6,37 microgramos por decilitro (sensibilidad de 85,7% y especificidad de 83,7%) [41].

Así también, un trabajo realizado en pacientes posquirúrgicos de cirugía coronaria evidenció que aquellos con hiperuricemia diagnosticada previamente a la cirugía, presentaron mayor riesgo de desarrollar fibrilación auricular en el posquirúrgico inmediato *odds ratio* 3,137 (intervalo de confianza 95%; 1,873–5,256) ($p < 0,05$) (sensibilidad de 91,4%, especificidad de 84,2% en pacientes con niveles de ácido úrico $\geq 6,55$ microgramos por decilitro) [42].

Con estos antecedentes podemos concluir que existe escasa evidencia para considerar a la hiperuricemia como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de fibrilación auricular.

Por otro lado, existen indicios para determinar que los pacientes con niveles elevados de ácido úrico tienen mayor riesgo de presentar recurrencia de la fibrilación auricular después de un proceso de crioblación, así como una mayor posibilidad de evolucionar con este tipo de arritmia después de una cirugía cardiaca.

Conclusiones y limitaciones

Basados en esta revisión, podemos concluir que la evidencia es insuficiente para afirmar que la hiperuricemia es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de algunas de las enfermedades cardiovasculares más comúnmente diagnosticadas, como la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardiaca y la fibrilación auricular.

Respecto del tratamiento de la hiperuricemia, se deberá evaluar con mayor profundidad el impacto que podrían tener los hipouricemiantes sobre la incidencia de las

enfermedades cardiovasculares, tomándolos en cuenta como una estrategia potencial de prevención para el desarrollo de este tipo de enfermedades.

Las mayores limitaciones de este trabajo radican en que sólo se incluyeron referencias bibliográficas en idioma inglés. Además, al ser una revisión no sistemática y limitada a un periodo corto de tiempo, no se puede asegurar que se incluyó la totalidad de la evidencia referente a este tema.

Notas

Conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE, y declaran no haber recibido financiamiento para la realización del reporte; no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado, en los últimos tres años; y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo publicado. Los formularios pueden ser solicitados contactando al autor responsable o a la dirección editorial de la *Revista*.

Financiamiento

Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Referencias

1. Su P, Hong L, Zhao Y, Sun H, Li L. Relationship Between Hyperuricemia and Cardiovascular Disease Risk Factors in a Chinese Population: A Cross-Sectional Study. *Med Sci Monit.* 2015 Sep 12;21:2707-17. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Di Stolfo G, Mastroianno S, Potenza DR, De Luca G, d'Arienzo C, Pacilli MA, et al. Serum uric acid as a prognostic marker in the setting of advanced vascular disease: a prospective study in the elderly. *J Geriatr Cardiol.* 2015 Sep;12(5):515-20. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, Ahmed A, Filippatos G. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2016 Jun 15;213:4-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Hou L, Zhang M, Han W, Tang Y, Xue F, Liang S, et al. Influence of Salt Intake on Association of Blood Uric Acid with Hypertension and Related Cardiovascular Risk. *PLoS One.* 2016 Apr 4;11(4):e0150451. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Choi H, Kim HC, Song BM, Park JH, Lee JM, Yoon DL, et al. Serum uric acid concentration and metabolic syndrome among elderly Koreans: The Korean Urban Rural Elderly (KURE) study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016 May-Jun;64:51-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Leiba A, Vinker S, Dinour D, Holtzman EJ, Shani M. Uric acid levels within the normal range predict increased risk of hypertension: a cohort study. *J Am Soc Hypertens.* 2015 Aug;9(8):600-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Ando K, Takahashi H, Watanabe T, Daidoji H, Otaki Y, Nishiyama S, et al. Impact of Serum Uric Acid Levels on Coronary Plaque Stability Evaluated Using Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound in Patients with

- Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2016 Aug 1;23(8):932-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Dai XM, Wei L, Ma LL, Chen HY, Zhang ZJ, Ji ZF, et al. Serum uric acid and its relationship with cardiovascular risk profile in Chinese patients with early-onset coronary artery disease. *Clin Rheumatol*. 2015 Sep;34(9):1605-11. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 9. Tani S, Nagao K, Hirayama A. Effect of Febuxostat, a Xanthine Oxidase Inhibitor, on Cardiovascular Risk in Hyperuricemic Patients with Hypertension: A Prospective, Open-label, Pilot Study. *Clin Drug Investig*. 2015 Dec;35(12):823-31. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 10. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med*. 2016 Apr;29:3-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 11. Shimizu T, Yoshihisa A, Kanno Y, Takiguchi M, Sato A, Miura S, et al. Relationship of hyperuricemia with mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015 Oct;309(7):H1123-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 12. Testa A, Prudente S, Leonardis D, Spoto B, Sanguedolce MC, Parlongo RM, et al. A genetic marker of hyperuricemia predicts cardiovascular events in a meta-analysis of three cohort studies in high risk patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Dec;25(12):1087-94. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 13. Li Q, Zhang Y, Ding D, Yang Y, Chen Q, Liu C, Li X, Hong C, Ling W. Association between Serum Uric Acid and Mortality among Chinese Patients with Coronary Artery Disease. *Cardiology*. 2016;134(3):347-56. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 14. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jan;63(1):102-10. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 15. Wang J, Qin T, Chen J, Li Y, Wang L, Huang H, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014 Dec 1;9(12):e114259. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 16. Li M, Hu X, Fan Y, Li K, Zhang X, Hou W, Tang Z. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 Jan 27;6:19520. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 17. Bagheri B, Zargari M, Meshkini F, Dinarvand K, Mokhberi V, Azizi S, et al. Uric Acid and Coronary Artery Disease, Two Sides of a Single Coin: A Determinant of Antioxidant System or a Factor in Metabolic Syndrome. *J Clin Diagn Res*. 2016 Feb;10(2):OC27-31. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 18. 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 Feb;62(2):170-80. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 19. Zhang JW, He LJ, Cao SJ, Yang Q, Yang SW, Zhou YJ. Association of serum uric acid and coronary artery disease in premenopausal women. *PLoS One*. 2014 Sep 3;9(9):e106130. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 20. Vassalle C, Chatzianagnostou K, Vannucci A, Guiducci L, Battaglia D, Maffei S, et al. Gender differences for uric acid as predictor of hard events in patients referred for coronary angiography. *Biomark Med*. 2016;10(4):349-55. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 21. Sciacqua A, Perticone M, Tassone EJ, Cimellaro A, Miceli S, Maio R, et al. Uric acid is an independent predictor of cardiovascular events in post-menopausal women. *Int J Cardiol*. 2015 Oct 15;197:271-5. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 22. Savarese G, Ferri C, Trimarco B, Rosano G, Dellegrottaglie S, Losco T, et al. Changes in serum uric acid levels and cardiovascular events: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013 Aug;23(8):707-14. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 23. Ekici B, Kütük U, Alhan A, Töre HF. The relationship between serum uric acid levels and angiographic severity of coronary heart disease. *Kardiol Pol*. 2015;73(7):533-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 24. Barbieri L, Verdoia M, Schaffer A, Marino P, Suryapranata H, De Luca G, et al. Impact of sex on uric acid levels and its relationship with the extent of coronary artery disease: A single-centre study. *Atherosclerosis*. 2015 Jul;241(1):241-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 25. Demir Ş, Karakoyun G, Kanadasi M. Elevated high sensitivity C-reactive protein and uric acid levels in coronary artery ectasia. *Acta Biochim Pol*. 2014;61(4):687-91. | [PubMed](#) |
 26. Huang H, Huang B, Li Y, Huang Y, Li J, Yao H, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2014 Jan;16(1):15-24. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 27. Doehner W, Jankowska EA, Springer J, Lainscak M, Anker SD. Uric acid and xanthine oxidase in heart failure - Emerging data and therapeutic implications. *Int J Cardiol*. 2016 Jun 15;213:15-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 28. von Lueder TG, Girerd N, Atar D, Agewall S, Lamiral Z, Kanbay M, 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 Nov;17(11):1144-51. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 29. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, Beltrami M, Giordano N, Nuti R, et al. Prognostic Significance of Hyperuricemia in Patients With Acute Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2016 May 15;117(10):1616-21. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 30. Zhang W, Iso H, Murakami Y, Miura K, Nagai M, Sugiyama D, Ueshima H, et al. Serum Uric Acid and Mortality Form Cardiovascular Disease: EPOCH-JAPAN Study. *J Atheroscler Thromb*. 2016 Jun 1;23(6):692-703. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 31. Volterrani M, Iellamo F, Sposato B, Romeo F. Uric acid lowering therapy in cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2016 Jun 15;213:20-2. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 32. Xiao J, Deng SB, She Q, Li J, Kao GY, Wang JS, Ma Y. Allopurinol ameliorates cardiac function in non-hyperuricemic patients with chronic heart failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(4):756-61. | [PubMed](#) |

33. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, Deswal A, Haddad H, Butler J, et al. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. *Circulation*. 2015 May 19;131(20):1763-71. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
34. Vakilian F, Rafighdoost AA, Rafighdoost AH, Amin A, Salehi M. Liver Enzymes and Uric acid in Acute Heart Failure. *Res Cardiovasc Med*. 2015 Sep 26;4(4):e22988. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
35. Nogi S, Fujita S, Okamoto Y, Kizawa S, Morita H, Ito T, Sakane K, et al. Serum uric acid is associated with cardiac diastolic dysfunction among women with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015 Sep;309(5):H986-94. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
36. Huang WM, Hsu PF, Cheng HM, Lu DY, Cheng YL, Guo CY, et al. Determinants and Prognostic Impact of Hyperuricemia in Hospitalization for Acute Heart Failure. *Circ J*. 2016;80(2):404-10. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
37. Okazaki H, Shirakabe A, Kobayashi N, Hata N, Shinada T, Matsushita M, et al. The prognostic impact of uric acid in patients with severely decompensated acute heart failure. *J Cardiol*. 2016 Nov;68(5):384-391. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
38. Sun GZ, Guo L, Wang J, Ye N, Wang XZ, Sun YX. Association between hyperuricemia and atrial fibrillation in rural China: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015 Sep 1;15:98. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
39. Chuang SY, Wu CC, Hsu PF, Chia-Yu Chen R, Liu WL, Hsu YY, Pan WH. Hyperuricemia and incident atrial fibrillation in a normotensive elderly population in Taiwan. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 Sep;24(9):1020-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
40. Nyrrnes A, Toft I, Njølstad I, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Hansen JB, Løchen ML. Uric acid is associated with future atrial fibrillation: an 11-year follow-up of 6308 men and women--the Tromso Study. *Europace*. 2014 Mar;16(3):320-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
41. Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H, Şahiner L, Kaya EB, Çay S, et al. Usefulness of serum uric acid level to predict atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based catheter ablation. *Europace*. 2014 Dec;16(12):1731-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
42. Memetoglu ME, Kehlibar T, Yılmaz M, Günay R, Arslan Y, Tuygun A, et al. Serum uric acid level predicts new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass graft operation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(5):784-9. | [PubMed](#) |

Correspondencia a:

[1] Calle Teodoro Sampaio 10-20
Pinheiros
São Paulo
Brasil



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.