ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Paula
Antelo Pais

Tesis doctoral

EL PAPEL DE LA HIPERURICEMIA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO IBERICAN

Santiago de Compostela, 2022

Programa de doctorado en Investigación Clínica en Medicina

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

TESIS DE DOCTORADO

El papel de la hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular en los pacientes del estudio IBERICAN

Paula Antelo Pais

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

AÑO 2022

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

DECLARACIÓN DEL AUTOR/A DE LA TESIS

D./Dña. **Paula Antelo Pais**

Título de la tesis: **El papel de la hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular en los pacientes del estudio IBERICAN**

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento y declaro que:

1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
2) De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
3) Confirmo que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.
4) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide la versión impresa con la presentada en formato electrónico.

Y me comprometo a presentar el Compromiso Documental de Supervisión en el caso que el original no esté depositado en la Escuela.

En **Ames**, **17 de Marzo de 2022**.

Firma electrónica

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/TUTOR DE LA TESIS

D./Dña. **Álvaro Hermida Ameijeiras**

En condición de: **Tutor/a y director/a**

Título de la tesis: **El papel de la hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular en los pacientes del estudio IBERICAN**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/Dña **Paula Antelo Pais**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En **Santiago de Compostela**, **16 de Marzo de 2022**

Firma electrónica

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/TUTOR DE LA TESIS

D./Dña. **Sergio Cinza Sanjurjo**

En condición de: **Director/a**

Título de la tesis: **El papel de la hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular en los pacientes del estudio IBERICAN**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/Dña **Paula Antelo Pais**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En **Santiago de Compostela**, **14 de Marzo de 2022**

Firma electrónica

EL PAPEL DE LA HIPERURICEMIA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO IBERICAN.

Autoría:

Paula Antelo Pais

Tutor asociado:

Álvaro Hermida Ameijeiras

Directores asociados:

Álvaro Hermida Ameijeiras

Sergio Cinza Sanjurjo

El doctorando declara no tener ningún conflicto de interés en relación con la tesis doctoral.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

A mi hija Kiara, que ilumina mi vida.

A mi pareja Walter, la suerte de mi vida.

A mi padre y a mi madre, mis referentes de vida.

A mi hermano, amigo leal de vida.

Y a ti abuela, que siempre estarás en mi vida.

A mi director de tesis, mentor y amigo Sergio, sin él esto no habría sido posible.

A mi tutor de tesis, Álvaro, por su apoyo.

Gracias por acompañarme en esta tesis

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Abreviaturas

AIT: accidente isquémico transitorio

ALT: alanina aminotransferasa

AP: atención primaria

ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II.

ar-GLP1: análogos del receptor del péptido similar a glucagón tipo 1

CCAA: comunidades autónomas

CEIm: comité de ética de investigación médica

CE: comité de eventos

COVID – 19: enfermedad por coronavirus de 2019.

CRD: cuaderno de recogida de datos.

CV: cardiovascular

DE: desviación estándar

DM: diabetes mellitus

EAP: enfermedad arterial periférica

ECV: enfermedad cardiovascular

ENS: encuesta nacional de salud

EPV: eventos por variable

ERC: enfermedad renal crónica

EUA: eliminación urinaria albúmina

FA: fibrilación auricular

FEVIp: fracción de eyección ventrículo izquierdo preservada

FEVIr: fracción de eyección ventrículo izquierdo reducida

FGe: filtrado glomerular estimado

FRCV: factores de riesgo cardiovascular

GIM: grosor de la íntima media.

H: hombres

HbA1C: hemoglobina glicosilada

HDL: lipoproteínas de alta densidad

HTA: hipertensión arterial

HU: hiperuricemia

HVI: hipertrofia ventricular izquierda

IBERICAN: Identificación de la poBlación Española de Riesgo CArdiovascular y renal

IC: insuficiencia cardiaca

IC95%: intervalo de confianza al 95%

iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

IECA: inhibidor encima convertidora de la angiotensina

IMC: índice masa corporal.

iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio - glucosa tipo 2

ITB: índice tobillo - brazo.

LDL: lipoproteínas de baja densidad

LOMH: lesión órgano diana mediada por hipertensión.

M: mujeres

PAD: presión arterial diastólica

PAS: presión arterial sistólica

Q: cuartil

RedGDPS: Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud

RCV: riesgo cardiovascular

RIQ: rango intercuartílico

SEMERGEN: sociedad española de médicos de atención primaria.

SM: síndrome metabólico

SNP: polimorfismos de nucleótido único

TI: tasa incidencia

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ÍNDICE

1. Introducción 11
1.1. Importancia de las enfermedades cardiovasculares 11
1.2. La hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular 12
1.2.1. Hiperuricemia y su determinación en el pronóstico cardiovascular 12
1.2.2. Asociación entre hiperuricemia y otros factores de riesgo cardiovascular o factores confusores 13
1.2.3. Cambios subclínicos en órganos diana asociados a hiperuricemia 15
1.2.4. Hiperuricemia y enfermedad cardiovascular 15
1.3. El estudio IBERICAN 16
1.4. ¿Qué aspectos no tienen todavía respuesta? 17
2. Objetivos planteados 19
2.1. Objetivo principal 19
2.2. Objetivos secundarios 19
3. Material y métodos 21
3.1. Diseño del estudio 21
3.2. Cálculo del tamaño muestral 21
3.3. Selección de pacientes 22
3.4. Recogida de información 23
3.5. Variables del estudio 24
3.6. Análisis estadístico 27
4. Resultados 29
4.1. Características generales de la muestra 29
4.2. Resultados en pacientes con diagnóstico de hiperuricemia 30
4.2.1. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con hiperuricemia 30
4.2.2. Factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con hiperuricemia 37

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.2.3. Lesión de órganos subclínica mediada por HTA en los pacientes con hiperuricemia 41

4.2.4. Enfermedad cardiovascular y renal en los pacientes con hiperuricemia. 42

4.2.5. Uso de fármacos en los pacientes con hiperuricemia 45

4.3. Análisis por cuartiles de la distribución del ácido úrico 50

4.3.1. Características clínico-epidemiológicas para los cuartiles de ácido úrico 51

4.3.2. Factores de riesgo cardiovascular para los cuartiles de ácido úrico 64

4.3.3. Lesión de órganos subclínica mediada por HTA según cuartiles de ácido úrico. 69

4.3.4. Enfermedad cardiovascular y renal de los sujetos según cuartiles de ácido úrico 71

4.3.5. Uso de fármacos en los pacientes con hiperuricemia según cuartiles de ácido úrico. 77

4.4. Asociación de la hiperuricemia con otras variables clínico-epidemiológicas 87

4.5. Seguimiento de la cohorte 87

4.5.1. Riesgo de desarrollar hiperuricemia 87

4.5.2. Hábitos de vida relacionados con la hiperuricemia 89

4.5.3. Pronóstico cardiovascular asociado a la hiperuricemia 91

5. Discusión 97

6. Conclusiones 109

7. Bibliografía 111

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1. INTRODUCCIÓN

1.1. IMPORTANCIA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

El grupo de enfermedades del sistema circulatorio fueron causa en España en los primeros 5 meses de 2020 de 53.201 muertes, el 23,0% del total de fallecimientos. A pesar de la fuerte incidencia que ha supuesto la COVID – 19 como causa de fallecimiento en el año 2020, se ha convertido en la segunda causa de fallecimiento, por delante de los tumores, pero por detrás de las enfermedades cardiovasculares[1]. Por sexos, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la primera causa de muerte entre las mujeres (118,8 muertes por cada 100.000) y la tercera entre los varones (105,3 muertes por cada 100.000), por detrás de los tumores y las enfermedades infecciosas; siempre haciendo referencia a los datos publicados en este momento que corresponden a los cinco primeros meses del año 2020[1]. Representan, así mismo la segunda causa de años de vida perdidos detrás de los tumores[2].

Aunque las tasas de mortalidad estandarizadas llevan descendiendo de manera mantenida en nuestro país desde mediados de la década de los 70 del siglo pasado, el número de muertes anuales no ha parado de crecer debido al incremento de la esperanza de vida y a la mayor supervivencia de las enfermedades crónicas, ocasionando un gran impacto sociosanitario[3].

La tendencia decreciente, en tasas estandarizadas, objetivada en nuestro país es coincidente con la observada en otros países de elevados recursos y obedece a las mejoras en la prevención primaria, con la modificación en los estilos de vida y la reducción de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y, a las mejoras en los tratamientos, fundamentalmente intervencionistas en la fase aguda de los eventos[4].

La base fisiopatológica fundamental de la enfermedad cardiovascular (ECV) es la aterosclerosis, un proceso largo y silente sobre el que van actuando los FRCV hasta desarrollar la ECV pasando, durante el continuo cardiovascular, por lesiones asintomáticas intermedias o lesiones de órgano diana mediadas por hipertensión (LOMH)[5]. El amplio conocimiento sobre este continuum de la ECV, ha permitido implantar programas de prevención y control, que modificando los estilos de vida, actuando sobre los factores de riesgo y mejorando la asistencia clínica, en especial a la fase aguda de la ECV, han propiciado un descenso en las tasas de mortalidad estandarizadas en las últimas décadas en nuestro país[4]. Sin embargo, la prevalencia de los principales FRCV no se ha reducido, muy al contrario, ha seguido incrementándose en nuestro país en las últimas décadas. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud (ENS) de 2020, la prevalencia de la hipertensión arterial (HTA), hipercolesterolemia, diabetes mellitus (DM), obesidad y sobrepeso alcanza el 19,8%, 17,9%, 7,8%, 17% y 37,5% respectivamente[6].

La prevalencia de las enfermedades relacionadas con la ECV y la muerte debida a esta sería menor que la actualmente objetivada, si se produjese una reducción de las prevalencias de los FRCV atendiendo al cumplimiento de las guías de práctica clínica [7].

Es, sin embargo, una constante el diferente grado de control de las ECV entre países e incluso en los mismos países, de manera que existen grandes desigualdades en la prevención y tratamiento de estas enfermedades[8,9]. En el caso español, las tasas estandarizadas de mortalidad debido a las ECV presentan importantes diferencias geográficas, oscilando desde cifras superiores a las 150 muertes por 100.000 habitantes entre enero y mayo (Asturias: 165,1 y Galicia: 156,1) a inferiores a las 80 muertes por 100.000 habitantes (Melilla: 78,1 e Illes Balears: 79,3)[1] y una importante variabilidad geográfica en la atención, por ejemplo, al infarto agudo de miocardio[10].

Son múltiples los estudios epidemiológicos existentes, con especial referencia al primigenio de Framingham, que ha aportado una robusta información sobre el desarrollo de las ECV. Sin embargo, tanto los resultados de la cohorte de Framingham como de otros estudios están desarrollados en poblaciones con algunas características diferentes a las de la población española atendida en atención primaria, por lo que no son necesariamente extrapolables en su totalidad. En consecuencia, el conocimiento y análisis en el tiempo de todos los estadios del continuum cardiovascular, como son los FRCV, la LOMH y la ECV establecida[11], nos permitirá un mejor abordaje de las estrategias de prevención, control y asistencia a los pacientes desde ese ámbito asistencial.

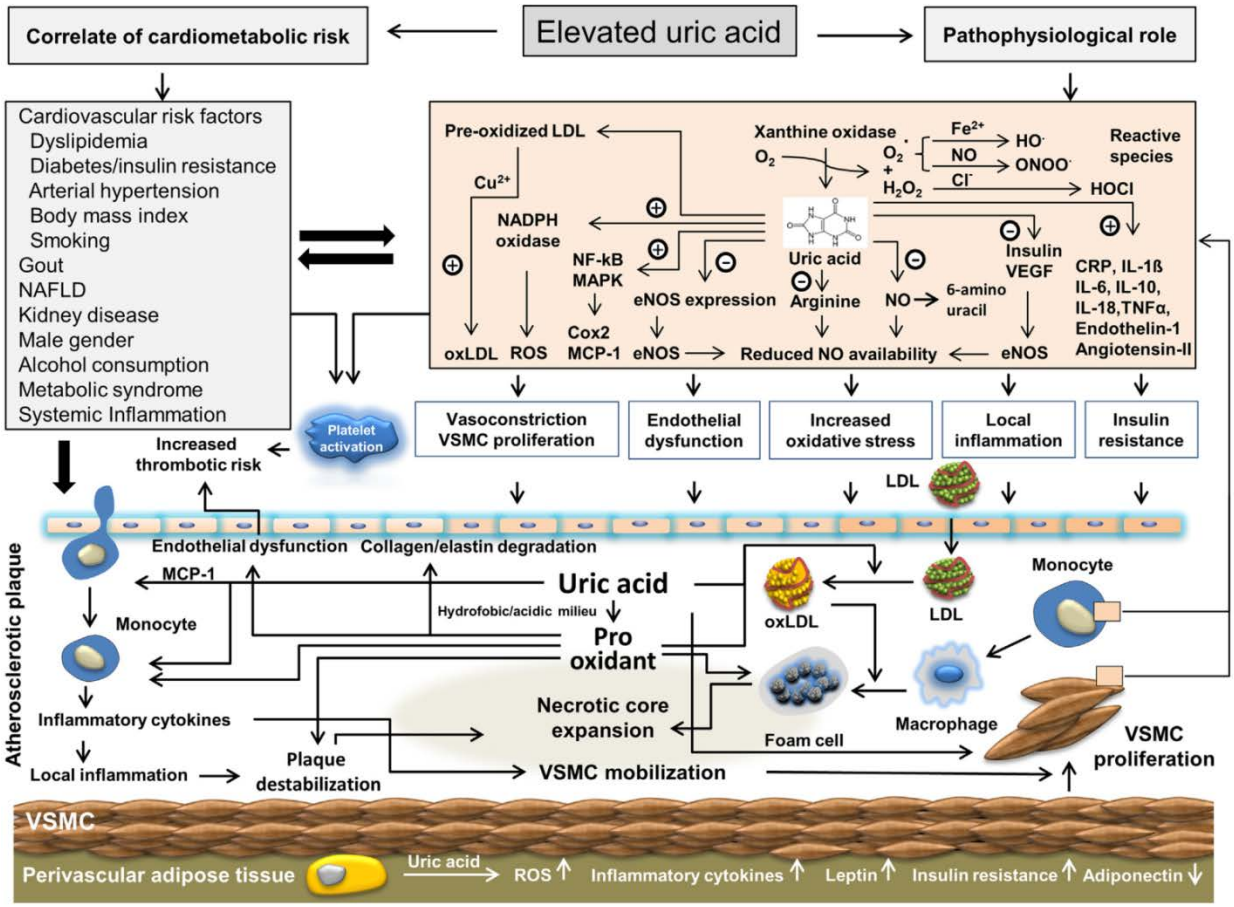
1.2. LA HIPERURICEMIA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

1.2.1. Hiperuricemia y su determinación en el pronóstico cardiovascular

El ácido úrico es un producto de la actividad de la xantina oxidasa, enzima implicada en el mecanismo del estrés oxidativo y la ECV[12]. Ejemplos concretos de esto es que presenta niveles elevados durante la isquemia miocárdica y la insuficiencia cardíaca (IC) o que su reducción inducida por fármacos inhibidores tiene efectos beneficiosos sobre el consumo de oxígeno o la función endotelial[13]. Paralelamente, se ha observado que la hiperuricemia (HU) podría tener relación con varios procesos asociados a la aterosclerosis, desde el incremento del estrés oxidativo, pasando por la proliferación de células musculares vasculares y la activación de los leucocitos, e incluso formando parte de la placa aterosclerótica[14–17]. Ndrepepa propuso los mecanismos que podrían estar implicados en el daño cardiovascular (CV) asociado a HU, Figura 1[18].

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 1. Posibles mecanismos implicados en la participación del ácido úrico en la enfermedad cardiovascular



Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. Clin Chim Acta. 2018; 484 (March):150–63

Permiso de reproducción concedido

Clásicamente se ha considerado HU a los valores superiores a 6mg/dl, en mujeres, y 7mg/dl, en varones, ya que coinciden con los puntos de saturación del ácido úrico; y así es como se ha recogido en las Guías de abordaje de la HTA como un FRCV a tener en cuenta en la evaluación del riesgo CV de los pacientes con HTA[19].

Algunos autores hace años que plantean dudas sobre este punto de corte, ya que asumiría que el único mecanismo posible de daño vascular es el depósito de cristales de ácido úrico[20,21]. Sin embargo, valores inferiores podrían asociar ya un incremento del riesgo CV asociado al estrés oxidativo que estaría vinculado con el daño endotelial y miocárdico[22]. Paralelamente a este mecanismo, los niveles de ácido úrico se han vinculado con la presencia de otros factores de riesgo como son la HTA, DM, síndrome metabólico (SM) o daño renal. En este sentido, el estudio URRAH mostró puntos de corte inferiores a los clásicos tanto para mortalidad total (4,7mg/dl), mortalidad CV (5,6mg/dl) e infarto de miocardio fatal (5,7mg/dl), además de resultados dudosos en cuanto a las diferencias por sexos[23].

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.2.2. Asociación entre hiperuricemia y otros factores de riesgo cardiovascular o factores confusores

Analizar la asociación entre HU y otros FRCV es fundamental para poder concluir si la HU es un verdadero FRCV ya que su asociación está sujeta a múltiples factores confusores [24]. A los estudios de cohortes y ensayos clínicos clásicos, que son los que más evidencia científica pueden aportar, podemos añadir la aleatorización mendeliana como una potente herramienta que permite incluir en el análisis aspectos como la predisposición genética entre la uricemia y los eventos cardiovasculares [25].

Posiblemente el factor clave en el riesgo CV sea la obesidad, que asocia mayor prevalencia de HTA, DM y dislipemia y peor control de todos ellos, además de mayor prevalencia de ECV y LOMH[26]. En relación con la HU, estudios realizados en nuestro país con adultos jóvenes [27] y estudios poblacionales realizados con población pediátrica entre 6 y 18 años [28] mostraron que los pacientes con índice de masa corporal (IMC) en rango de sobrepeso u obesidad, sin otras complicaciones metabólicas presentaban niveles elevados de ácido úrico. Incluso, en este último trabajo, el ácido úrico se comportó en pacientes obesos como un predictor de mayor tasa de complicaciones metabólicas como pueden ser la resistencia periférica a la insulina o mayores niveles de lípidos[28].

En el caso de la HTA se ha observado una relación entre los niveles de uricemia y la incidencia de preHTA y de HTA en estudios de cohortes poblacionales como es el trabajo de Liu et al, en el que a partir de pacientes sujetos sin diagnóstico previo de HTA ni de preHTA, se observó que cuanto mayor es el quintil de uricemia, mayor era el riesgo de desarrollar cualquiera de las dos entidades [29]. En otra cohorte poblacional, Osaka Health Survey, se realizó el mismo análisis para conocer la incidencia simultánea de HTA y DM clasificando los niveles de uricemia en quintiles también. Los autores concluyeron que los pacientes correspondientes a los quintiles más elevados presentaban mayor incidencia de HTA, pero no de DM [30]. En el año 2021, se ha publicado un análisis mendeliano a partir de ensayos clínicos en el que se observó que los niveles progresivamente elevados de uricemia se asociaban a mayor elevación de la presión arterial, lo que podría mediar en un mayor impacto en el riesgo CV [31].

En el caso de la DM, la primera evidencia la aportó el estudio Osaka Health Survey que mostró asociación entre HU e HTA, pero no con DM [30], como se ha comentado previamente. Más recientemente Chen et al, analizaron la incidencia de HTA y DM, pero también incluyeron el SM en la incidencia de FRCV vinculados a la HU. Los autores observaron que los niveles más elevados de ácido úrico se relacionaban en varones sanos con mayor incidencia de DM en < 30 años, con mayor incidencia de SM en los pacientes de 30 a 40 años e HTA en todos los grupos etarios[32]. Por otro lado, la cohorte Dongfeng- Tongji permitió hacer un análisis mendeliano sobre una muestra de 15.195 sujetos de China. En el seguimiento de la muestra, se observó una estrecha relación entre los niveles de uricemia y la incidencia de DM [33]. Por último, para concluir sobre la relación entre ácido úrico, DM y la incidencia de eventos CV un meta-análisis que analizó los ensayos clínicos con empagliflozina plantea que el beneficio CV observado con este antidiabético podría estar relacionado con el descenso de peso, presión arterial, glucemia, hemoglobina glicosilada (HbA1c) y, también, ácido úrico; lo que apoyaría la asociación entre ácido úrico y ECV en pacientes con DM [34].

Ante la evidencia anteriormente expuesta que asocia la uricemia con la obesidad, la HTA y la DM, debemos plantear la posible asociación entre esta y el SM. Esta asociación ya fue planteada por Osgood et al que observó asociación no sólo con el SM sino con la HTA, resistencia periférica a insulina e incluso dislipemia [35]; posteriormente, como ya se ha comentado, esta misma asociación ha sido confirmada por estudios más recientes en una amplia cohorte

poblacional [32]. Sin embargo, frente a esta evidencia, un estudio de aleatorización mendeliano publicado hace unos meses no observó asociación causal entre la uricemia y el SM [36].

1.2.3. Cambios subclínicos en órganos diana asociados a hiperuricemia

El último aspecto para tener en cuenta el papel de la uricemia en el continuum cardiovascular es la posibilidad de mecanismos intermedios entre los FRCV y el desarrollo de ECV que también puedan estar relacionados con la HU.

El primero de ellos, lo obtenemos de su propia fisiopatología, ya que el ácido úrico y la xantino-oxidasa parecen que están relacionados con los procesos inflamatorios crónicos que podrían conducir a enfermedades crónicas como la ECV. En este sentido Tanaka et al. observaron en un doble ensayo clínico que la administración aguda de ácido úrico a pacientes con valores normales (≤10mg/dl) causaba un incremento de mediadores inflamatorios, fundamentalmente IL-6; paralelamente analizaron que la administración de Rasburicase, que es una urato oxidasa clonada, en pacientes con HU moderada (que curiosamente también definieron como ≤10mg/dl) podría reducir los mediadores inflamatorios [37].

Entre las lesiones subclínicas, Ding et al observaron en un estudio comunitario con 1.447 pacientes que la rigidez de la pared arterial, medida con velocidad de onda de pulso, fue mayor en los pacientes con niveles más elevados de uricemia [38]. Por otro lado, las alteraciones metabólicas relacionadas con la HU, anteriormente descritas (resistencia periférica a la insulina e hiperinsulinemia), especialmente en pacientes obesos o con sobrepeso, se han asociado directamente con alteraciones estructurales cardíacas relacionadas con la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), lesión que asocia mayor riesgo CV y mayor tasa de IC [39].

En otro estudio de cohortes comunitario en Taiwán se observó que la elevación del ácido úrico era un predictor independiente para el desarrollo de microalbuminuria tanto en hombres como en mujeres mayores de 40 años[40].

Finalmente, en la relación con la aterosclerosis asintomática, Qin et al analizaron el desarrollo de ésta a partir de una serie de parámetros metabólicos (triglicéridos, colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), gamma glutamiltransferasa, glucemia postprandial y ácido úrico). Los autores concluyeron que solamente el colesterol-LDL, colesterol-HDL, glutamiltransferasa y la glucemia postprandial tenían relación con la génesis de aterosclerosis [41].

1.2.4. Hiperuricemia y enfermedad cardiovascular

Clásicamente, ha habido opiniones enfrentadas en relación con el papel del ácido úrico en el riesgo cardiovascular (RCV). Los primeros estudios, con pacientes hipertensos. mostraban un riesgo independiente asociado a la HU, es el caso de los estudios PIUMA[21] o Syst-Eur[42]; sin embargo, otros estudios muy importantes en el estudio de la ECV y el continuum cardiovascular como Framingham[43] o SHEP[44] no observaron esta asociación. En principio, estas discrepancias entre los resultados de diferentes estudios se atribuyeron fundamentalmente a la presencia de factores confusores como la resistencia periférica a insulina, diferencias entre ambos géneros, SM, entre otros[42].

Más recientemente, en 2008, Ioachimescu et al (Preventive Cardiology Information System-PreCIS-Database Cohort Study) en base a una muestra de pacientes de alto riesgo CV en los que todos disponían de determinaciones de ácido úrico, observaron que era un predictor independiente de mortalidad CV[45].

En los últimos años se han publicado resultados de estudios metodológicamente más sólidos, que utilizan muestras de mayor tamaño y con un diseño más específico para identificar el papel de FRCV como podría ser el caso de la HU. En esta línea, Mazidi et al, utilizando la base de datos NHANES, con más de 21.000 pacientes, observaron una sólida asociación con la mortalidad total, pero no con la mortalidad CV ni los eventos CV[46]. A su vez, el estudio EURIKA sobre una muestra de 7.531 pacientes, mostró incremento del riesgo de mortalidad CV a 10 años, sin embargo, no se observó un incremento de la ECV[47].

Frente a estos resultados, en el último año, se han publicado los resultados del estudio URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) diseñado específicamente para tratar de identificar la relación entre el ácido úrico y el pronóstico CV, observando incremento de los eventos incluso con cifras inferiores a las clásicas[23].

1.3. EL ESTUDIO IBERICAN

La atención primaria de salud ocupa un lugar privilegiado para conocer el estado de salud de la población, detectar inequidades y poner en marcha investigaciones y acciones tendentes a reducirlas; a pesar de lo cual son pocos los estudios llevados a cabo, en nuestro país, con base en los médicos de familia y la atención primaria (AP) de salud[48]. Es en este contexto donde la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) ha puesto en marcha el proyecto: Identificación de la poBlación Española de RIesgo CArdiovascular y renal: Estudio IBERICAN[49].

El estudio IBERICAN es un estudio longitudinal en el que más de 500 médicos de AP han reclutado y realizan el seguimiento de 8.066 pacientes. Los sujetos han sido reclutados por sus médicos de familia independientemente de la presencia de FRCV y ECV, por lo que la cohorte la componen desde sujetos totalmente sanos hasta pacientes con una importante carga de enfermedad. El seguimiento se realiza anualmente registrando tanto la presencia de nuevos FRCV y ECV, como los resultados de la exploración física y análisis de sangre y orina realizados en ese año. Este diseño junto al hecho de que el seguimiento se realiza en AP permite que se produzcan muy pocas pérdidas en el seguimiento.

Como se expondrá detalladamente en la metodología, el tamaño muestral se ha calculado asumiendo que cada paciente, como máximo, presentaría un FRCV o una ECV, estimando por lo tanto incidencias individuales para cada uno de ellos. Sin embargo, la realidad nos demuestra que habitualmente los FRCV y la ECV se presentan de forma agregada por lo que esperamos disponer de una potencia estadística muy elevada para dar respuesta a los objetivos primario y secundarios del estudio.

El objetivo general planteado en el estudio es conocer la prevalencia, incidencia y distribución geográfica de los FRCV y de las enfermedades cardiovasculares en población adulta española asistida en atención primaria.

1.4. ¿QUÉ ASPECTOS NO TIENEN TODAVÍA RESPUESTA?

Por todo lo expuesto anteriormente, podemos plantear que todavía no hay evidencia sólida para responder a las siguientes cuestiones:

- Aunque parece que hay evidencia suficiente, incluso los estudios más recientes parece que plantean dudas sobre el valor pronóstico de la HU en la ECV. Disponer estudios prospectivos, con un diseño específico para el análisis del RCV de los pacientes incluidos, parece clave para responder a esta hipótesis.
- A pesar de que las guías de abordaje de la HTA marcan un único punto de corte para cada sexo en el ácido úrico, parece que valores inferiores a estos podrían asociarse con incremento de la incidencia de eventos CV, por lo que no está claro todavía qué puntos de corte debemos utilizar para la definición de HU o para realizar su análisis.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

2. OBJETIVOS PLANTEADOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

El presente trabajo se plantea con el objetivo principal de analizar el valor pronóstico neto que se asocia a la HU en términos de eventos y mortalidad cardiovasculares.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Paralelamente, se plantean los siguientes objetivos secundarios:

- ✓ Analizar la prevalencia de otros FRCV en los pacientes con HU, comparados con los pacientes sin HU.
- ✓ Analizar la prevalencia de LOMH en los pacientes con HU, comparados con los pacientes sin HU.
- ✓ Analizar la prevalencia de ECV en los pacientes con HU, comparados con los pacientes sin HU.
- ✓ Analizar el papel que fármacos, como las tiazidas, puedan tener en la génesis de la HU.
- ✓ Analizar si valores considerados normales actualmente (Q1: < 4,9 mg/dl en hombres (H) y 3,8 mg/dl en mujeres (M); Q2: 4,9 mg/dl–5,7 mg/dl (H) y 3,8 mg/dl–4,5 mg/dl (M); Q3: 5,8 mg/dl– 6,7 mg/dl (H) y 4,6 mg/dl–5,3 mg/dl (M); Q4: ≥ 6,8 mg/dl (H) y ≥ 5,4 mg/dl (M)) pueden implicar un riesgo progresivamente mayor de eventos CV.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El Estudio IBERICAN es un estudio de cohortes, multicéntrico en el que se ha reclutado en AP una muestra de sujetos con/sin FRCV que están siendo objeto de seguimiento anualmente, durante un periodo mínimo de 10 años. Desde el pasado 15 de octubre de 2018 se ha finalizado el reclutamiento de la muestra y, actualmente, se está realizando el seguimiento de la cohorte con visitas anuales [50].

El estudio IBERICAN se ha planteado con la finalidad de analizar la prevalencia e incidencia de DM, HTA, dislipidemia, tabaquismo u obesidad, así como la aparición de eventos cardiovasculares (CV) nuevos o recurrentes, LOMH o complicaciones CV en individuos que ya padecen ECV, en sujetos atendidos en el Sistema Nacional de Salud[50].

Inicialmente el registro de los eventos incidentes lo realiza el investigador de campo, que a continuación remitirá al Comité de Eventos (CE) una copia anonimizada del informe de ingreso o asistencia motivada por el evento, para que decida definitivamente si se considera evento incidente a efectos de análisis estadístico del objetivo principal del estudio IBERICAN. El CE lo constituyen 4 médicos de familia, con experiencia en investigación clínica, que recibirán los informes anonimizados de ingreso o asistencia de los pacientes que han sufrido el evento incidente. Tomarán las decisiones en base a los criterios establecidos (ver apartado 3.5. Variables del Estudio), de forma consensuada y por unanimidad.

El estudio fue aprobado por el CEIm (comité de ética de investigación médica) del Hospital Clínico San Carlos de Madrid el 21 de febrero de 2013 (C.P. IBERICAN-C.I. 13/047-E) y está registrado en https://clinicaltrials.gov con el número NCT02261441.

3.2. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Ante los diferentes objetivos planteados en el estudio IBERICAN, se ha planteado el tamaño muestral para el objetivo que precise una muestra de mayor tamaño. El objetivo más exigente es la incidencia de eventos, y la elaboración del modelo predictivo multivariado para explicar cuáles son las variables predictoras independientes de la incidencia de eventos.

El modelo multivariado más adecuado para predecir el riesgo de evento en función de los FRCV es una regresión de Cox. Entre todas las variables registradas para cada paciente, se han registrado diez posibles variables independientes: edad, sexo, hipercolesterolemia, tabaquismo, HTA, DM, dieta, ejercicio, condición social, estrés psicosocial.

Para calcular el tamaño muestral en base al "número de eventos por variable" (EPV), vamos a considerar un mínimo de 10-15 eventos por cada variable independiente del modelo[51], que es lo recomendado para la mayoría de los modelos predictivos [52]. Esto supone que, para el modelo de Cox propuesto, se necesitarían un mínimo de 100 eventos.

Según diversos estudios españoles la tasa de incidencia (TI) de ECV, incluyendo muerte cardiaca súbita, infarto, angina inestable, accidente vascular cerebral y accidente isquémico transitorio, y suponiendo que no hubiera solapamiento entre eventos, estimando a la baja podría estar en unos 650 casos por 100.000 hombres y en unos 300 casos por 100.000 mujeres, es decir, unos 4,75 eventos por 1000 habitantes/año[53–57]. Se precisan, por lo tanto, entre 4.200-6.300 pacientes, lo que permitiría prever entre 10-15 EPV. El tamaño muestral objetivo planteado fue, en base a estos cálculos, de 7.000 pacientes con potencia estadística suficiente para prever 14 EPV, incluyendo un 15% de pérdidas.

El reclutamiento de los pacientes se cerró con un tamaño muestral final de 8.112 pacientes (de los cuales finalmente fueron válidos para el análisis 8.066 pacientes). Si tenemos en cuenta todas las estimaciones anteriormente descritas, este tamaño muestral permite predecir 19 eventos por cada variable en los 5 años de seguimiento inicialmente previstos (actualmente se está haciendo seguimiento a 10 años) y tiene potencia estadística suficiente para responder a los objetivos, primario y secundarios, planteados en el estudio.

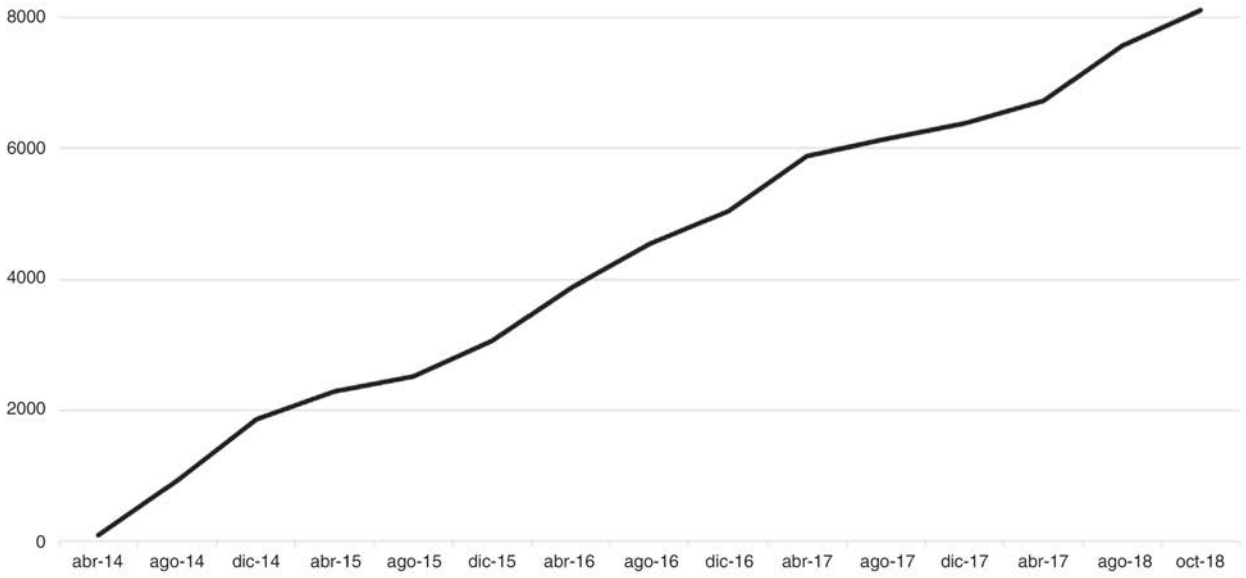
3.3. SELECCIÓN DE PACIENTES

En el Estudio IBERICAN participan 531 médicos de AP distribuidos en las 17 comunidades autónomas (CCAA) españolas. Se realizó un muestreo consecutivo no probabilístico que se iniciaba en los primeros 5 días laborales tras ser dado de alta el investigador, quién debía seleccionar consecutivamente a los primeros pacientes de ambos sexos citados en sus consultas que tenían entre 18 y 85 años, que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: 1) Usuario del Sistema Nacional de Salud, 2) Residente en España en los últimos 5 años, 3) Incluido en el cupo del médico investigador, 4) Firma de consentimiento informado y 5) Que no presente ninguno de los criterios de exclusión. Estos criterios de exclusión fueron: 1) Cambio de residencia habitual a otra ciudad o país en los próximos 6 meses, 2) Patología terminal o esperanza de vida reducida en los próximos 5 años, 3) Dificultad manifiesta para el seguimiento en atención primaria, y 4) Negativa por parte del individuo a formar parte de la cohorte inicialmente o a continuar formando parte de la misma en el seguimiento.

El reclutamiento de los pacientes se realizó de forma constante y mantenida entre abril de 2014 y octubre de 2018, como podemos observar en la Figura 2[50].

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 2. Distribución temporal del número de pacientes reclutados



Cinza Sanjurjo S, Llisterri Caro JL, Barquilla García A, Polo García J, Velilla Zancada S, Rodríguez Roca GC, et al. Descripción de la muestra, diseño y métodos del estudio para la identificación de la población española de riesgo cardiovascular y renal (IBERICAN). MedFamSemer. 2020; 46: 4–15. Permiso de reproducción concedido.

3.4. RECOGIDA DE INFORMACIÓN

La información ha sido recogida por el médico de AP del cupo al que pertenecían los pacientes incluidos. En la Tabla 1 se presenta la distribución geográfica de los médicos participantes. El número de pacientes incluidos por cada médico de media fue 15,7 (DE 16,5) pacientes y una mediana de 10 pacientes (RIQ: 1-138 pacientes); lo que representa un promedio de 17,3 pacientes por 100.000 habitantes; con un rango entre 3,5 y 43,7 pacientes por 100.000 habitantes en el caso de Navarra y Melilla respectivamente.

Tabla 1. Distribución del número de investigadores y pacientes por Comunidad Autónoma

Comunidad Autónoma	Investigadores		Pacientes		Habitantes	Pacientes por 100000 habitantes
	n	%	n	%		
Andalucía	72	13,6	1.289	16,0	8.426.405	15,3
Aragón	15	2,8	118	1,5	1.320.794	8,9
Cantabria	11	2,1	99	1,3	581.684	17,0
Castilla La Mancha	32	6,0	598	7,4	2.035.505	29,4
Castilla y León	43	8,1	563	7,0	2.408.083	23,4
Cataluña	42	7,9	678	8,4	7.565.099	9,0
Ceuta	0	0,0	0	0,0	84.843	0
Comunidad de Madrid	58	10,9	770	14,2	6.640.705	17,4
Comunidad Valenciana	78	14,7	744	9,6	4.974.475	15,5
Extremadura	49	9,2	608	9,2	1.065.371	69,8
Galicia	45	8,5	250	7,5	2.700.330	22,5

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Islas Baleares	15	2,8	377	3,1	1.187.808	21,0
Islas Canarias	17	3,2	50	4,7	2.207.225	17,1
La Rioja	3	0,6	36	0,6	313.582	15,9
Melilla	4	0,8	23	0,5	84.714	42,5
Navarra	2	0,4	190	0,3	649.966	3,5
País Vasco	17	3,2	294	2,4	2.178.048	8,7
Principado de Asturias	13	2,4	224	3,7	1.022.293	28,8
Región de Murcia	15	2,8	1.289	2,8	1.487.698	15,1
Total	531		8.066		46.934.628	17,2

Cinza Sanjurjo S, Llisterri Caro JL, Barquilla García A, Polo García J, Velilla Zancada S, Rodríguez Roca GC, et al. Descripción de la muestra, diseño y métodos del estudio para la identificación de la población española de riesgo cardiovascular y renal (IBERICAN). MedFamSemer. 2020; 46: 4–15. Permiso de reproducción concedido

A los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una exploración convencional, recogiendo datos sociodemográficos (sexo, edad, hábitat, nivel de educación, nivel económico familiar, situación laboral actual), hábitos tóxicos(consumo de tabaco y alcohol), antecedentes familiares de ECV precoz y antecedentes personales (HTA, DM, dislipemia, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular (FA), IC, arteriopatía periférica, enfermedad cerebro-vascular), parámetros clínicos (peso, talla, IMC, perímetro de cintura, presión sistólica, presión diastólica, presión de pulso y frecuencia cardiaca), recogida de información acerca de la presencia o no de cada FRCV, así como de su tratamiento. Como pruebas complementarias se registraron la determinación analítica (hemograma, bioquímica y análisis de orina) y un electrocardiograma (ECG), que fueron consideradas válidas cuando se le realizaron en los últimos 6 meses antes de la inclusión del sujeto. El manejo y abordaje terapéutico de los sujetos se realizó de acuerdo con los criterios clínicos del médico investigador.

Los investigadores introdujeron los datos de los pacientes en un CRD (cuaderno de recogida de datos) electrónico diseñado con reglas de coherencia internas y rangos para controlar las incoherencias y/o incorrecciones en la recogida y la tabulación de los datos.

El seguimiento in situ se realiza en un 5% de los centros seleccionados al azar. Durante el seguimiento in situ se verifica la documentación del consentimiento informado y se realizan comprobaciones de los datos comparando con los informes médicos del paciente.

3.5. VARIABLES DEL ESTUDIO

En la tabla 2 se muestran las variables recogidas. Aunque las referencias utilizadas para su definición en el momento de la aprobación del protocolo eran las vigentes en 2013 (año de aprobación por CEIm), la metodología de obtención no se ha modificado, aunque sí los objetivos de control, motivo por el que hemos actualizado las referencias a las guías actuales.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 2. Definición de las variables y criterios utilizados para su categorización

Situación laboral	Activo: estar en paro o trabajando Inactivo: jubilado, estudiante o tareas domésticas
Hipertensión arterial (HTA)	Se consideró hipertenso al paciente diagnosticado como tal, o que estuviera tomando medicación antihipertensiva[19]. La medida de la presión arterial se realizó con el

	paciente sentado, después de 5 minutos de reposo, mediante 2 determinaciones y obteniendo la media, según indican las recomendaciones europeas del año 2013 [53].Se consideró mal control cuando las cifras de presión arterial eran superiores a 140/90 mmHg[19]
Diabetes Mellitus (DM)	Se consideró diabético al paciente diagnosticado como tal, o que estuviera tomando medicación antidiabética[58,59]. Se consideró mal control cuando la HbA1c era superior a 7% en la mayoría de los pacientes, aunque se individualizó según los criterios de la RedGDPS[59] (Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud).
Dislipemia	Se consideró dislipémico al paciente diagnosticado como tal, o que estuviera tomando medicación hipolipemiante o si en la analítica se detectaban concentraciones de lípidos elevadas en función del riesgo cardiovascular del paciente: colesterol total ≥200 mg/dl, LDL ≥130 mg/dl, HDL <40 mg/dl en varones o <50 mg/dl en mujeres o triglicéridos ≥200 mg/dl, para pacientes con Riesgo Cardiovascular normal, o colesterol total ≥175 mg/dl, LDL ≥100 mg/dl, HDL <40 mg/dl en varones o <46 mg/dl en mujeres o triglicéridos ≥150 mg/dl, para pacientes con Riesgo Cardiovascular elevado[60]. Además, se consideró mal control si no alcanzaba estos objetivos.
Obesidad	Se definió la obesidad como la existencia de un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m^2, midiendo el peso y la talla en la visita de inclusión[61]
Obesidad abdominal	Se define como la presencia del perímetro abdominal elevado (≥ 102 cm en varón y ≥ 88 cm en mujer) medido en el punto medio entre la cresta ilíaca y el reborde costal[61]
Síndrome metabólico (SM)	De acuerdo a la definición armonizada del consenso internacional que requiere la presencia de tres de los cinco criterios siguientes: a) elevación de glucemia en ayunas (≥100 mg/dl) o recibir tratamiento antidiabético con insulina o antidiabéticos orales; b) elevación de la presión arterial sistólica ≥130 mmHg o diastólica ≥85 mmHg o recibir tratamiento farmacológico antihipertensivo; c) valores de cHDL< 40 mg/dl (varones) o < 50 mg/dl (mujeres); d) triglicéridos ≥150 mg/dl, y e) perímetro abdominal ≥102 cm (varones) o ≥88 cm (mujeres)[62]
Sedentarismo	Se definió sedentarismo como la realización de una actividad física inferior a 30 min de paseo diario de intensidad moderada durante al menos 4 días, según la información obtenida a través de la anamnesis[61]
Tabaquismo	Se define como fumador a aquella persona que refiere en el último mes previo a la inclusión en el protocolo consumir tabaco (cigarros, puros y pipa), al menos una unidad a lo largo del mes, y exfumador al paciente que no ha fumado en el último año. Se consideró fumador en proceso de abandono a aquel sujeto que no ha fumado en el último mes, pero no ha alcanzado el año sin consumo. Se consideró no fumador al que nunca ha fumado[63]
Alcoholismo	Se consideró consumo de riesgo cuando en la entrevista clínica el paciente refería una ingesta por día superior a 4 unidades en los varones (40 g) y 3 unidades en las mujeres (30 g)[64]
Antecedentes familiares de ECV precoz	Se consideró el antecedente familiar de ECV prematura cuando algún familiar de primer grado presentó un evento CV antes de los 55 años de edad, en caso de varón, o 60 años, en caso de mujer[61]
Enfermedad Cardiovascular	Se estableció que un paciente presentaba cardiopatía isquémica cuando constase documentalmente en la historia clínica los antecedentes o diagnóstico de angor, infarto agudo de miocardio o que se le hubiese realizado algún tipo de revascularización coronaria[61]. Se consideró que un paciente padecía una insuficiencia cardíaca, cuando constase en la historia clínica este antecedente[61] La enfermedad cerebro-vascular se definió cuando figuraba en la historia clínica el antecedente o diagnóstico de ictus hemorrágico, ictus isquémico, accidente isquémico transitorio (AIT), estenosis carotídea o se le hubiese practicado una intervención vascular sobre la arteria carótida por aterosclerosis de la misma[61]. Se consideró que un paciente presentaba arteriopatía periférica o enfermedad arterial periférica (EAP) cuando el valor del índice tobillo brazo medido por el investigador era <0,9 en al menos un miembro, constase en la historia clínica el

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

	antecedente o hubiese sido sometido a algún tipo de revascularización en arterias de extremidades inferiores[61].
Nefropatía	Se definió como albuminuria al cociente albúmina/creatinina entre 30-300 mg/24 horas, y proteinuria al cociente albúmina/creatinina mayor de 300 mg/24 horas[65,66]. Se estimó el filtrado glomerular estimado (FGe) según la fórmula CKD-EPI[67]. En base a esto, se clasificó la enfermedad renal crónica (ERC) en los siguientes estadios: - Estadio 1: FGe G1 con albuminuria aumentada A2 o A3. - Estadio 2: FGe G2 con albuminuria aumentada A2 o A3. - Estadio 3a: FGe G3a con normoalbuminuria A1 o albuminuria aumentada A2 o A3. - Estadio 3b: FGe G3b con normoalbuminuria A1 o albuminuria aumentada A2 o A3. - Estadio 4: FGe G4 con normoalbuminuria A1 o albuminuria aumentada A2 o A3. - Estadio 5: FGe G5 con normoalbuminuria A1 o albuminuria aumentada A2 o A3
Lesión de Órgano Subclínica mediada por HTA (LOMH)	Se registraron: la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) que se estableció en base a la información suministrada por el investigador, pudiendo establecerse el diagnóstico por electrocardiograma (índice de Sokolow–Lyon index>3.5 mV; RaVL>1.1 mV; producto del voltaje de Cornell >244 mV*ms) y/o ecocardiograma (>115 g/m2, en varones; >95 g/m2, en mujeres); microalbuminuria, el índice tobillo brazo (ITB patológico), que se consideró con valores < 0,9, la presión de pulso > 60 mmHg en mayores de 65 años y el FGe 30-59 ml/min[19] [53]
Riesgo Cardiovascular	La estratificación de riesgo cardiovascular de los pacientes se realizó siguiendo las tablas SCORE para los países de bajo riesgo[68], clasificando a los mismos en: muy alto, alto, moderado y bajo riesgo cardiovascular.

Cinza Sanjurjo S, Llisterri Caro JL, Barquilla García A, Polo García J, Velilla Zancada S, Rodríguez Roca GC, et al. Descripción de la muestra, diseño y métodos del estudio para la identificación de la población española de riesgo cardiovascular y renal (IBERICAN). MedFamSemer. 2020; 46: 4–15. Permiso de reproducción concedido

Se valoró la adherencia a un patrón de dieta mediterráneo mediante una versión abreviada del Dietary Score de Panagiotakos[69].También se recogió el tratamiento farmacológico cardiovascular, por grupos terapéuticos.

En cada visita anual de seguimiento de la cohorte, se actualizan los datos sociodemográficos, y se registran los datos del día de la visita respecto a exploración física, análisis de sangre y orina, los cuestionarios y se actualizan los tratamientos farmacológicos. Además, se revisa si se han diagnosticado desde la anterior visita nuevos FRCV, si han presentado alguna descompensación severa (que requiera ingreso hospitalario definido como ingreso en planta o estancia en urgencias más de 12 horas), eventos CV incidentes (cardiopatía isquémica, IC, ictus y enfermedad arterial periférica), retinopatía avanzada o nefropatía que requiriese ingreso hospitalario, Tabla 3. Con esta información en cada visita se realizará el cálculo del RCV por SCORE. Será el investigador el que recopile la información correspondiente al evento y lo remita al CE de forma anónima para que finalmente este comité decida si se cumplen o no los criterios para aceptarlo como tal, Tabla 3.

En el seguimiento de la cohorte, para responder al objetivo principal se analizaron:

- ⇨ ECV, que requiriese ingreso o no, que incluyeron: cardiopatía isquémica, IC, ictus, EAP y FA.
- ⇨ Los fallecimientos por ECV, que incluyeron: descompensación de FRCV, cardiopatía isquémica, IC, ictus, EAP, FA y enfermedad renal.
- ⇨ Eventos CV, que incluyeron: descompensación de FRCV que requirió ingreso hospitalario, ECV que requiriese ingreso hospitalario o no y fallecimiento por ECV.
- ⇨ Los fallecimientos totales, que incluyeron todas las causas de fallecimiento
- ⇨ Eventos totales, que incluyeron: descompensación de FRCV que requirió ingreso hospitalario, ECV, que requiriese ingreso hospitalario, fallecimiento total y hospitalización por cualquier causa.

Tabla 3. Definición de eventos incidentes

Evento	Definición
FRCV incidentes	Para cualquier nuevo FRCV que se identifique en el seguimiento, se utilizarán los mismos criterios diagnósticos definidos en la Tabla 2
Ictus	Ingreso hospitalario, registro documentado o fallecimiento por ictus isquémico, hemorragia cerebral o accidente isquémico transitorio
Fibrilación auricular	Ingreso hospitalario, registro documentado o fallecimiento que incluya la fibrilación auricular paroxística, permanente o persistente.
Insuficiencia cardíaca	Ingreso hospitalario, registro documentado o fallecimiento que incluya la insuficiencia cardíaca, tanto con fracción de eyección reducida como preservada
Cardiopatía isquémica	Ingreso hospitalario, registro documentado o fallecimiento que incluya infarto agudo de miocardio, angina, revascularización coronaria por intervencionismo o cirugía coronaria
Enfermedad vascular periférica	Ingreso hospitalario, registro documentado o fallecimiento con diagnóstico nuevo de enfermedad arterial periférica
Retinopatía avanzada	Registro documentado por hemorragias o exudados de retina o presencia de papiledema.
Descompensación de cualquier FRCV	Ingreso hospitalario o fallecimiento que hayan sido motivados por la descompensación aguda de alguno de los FRCV previamente diagnosticados.
Deterioro de filtrado glomerular	Se considerará deterioro de la función renal cuando, a lo largo del seguimiento, el filtrado glomerular estimado muestre un descenso de 2 desviaciones estándar respecto al valor basal.
Aumento de albuminuria	Se considerará incremento de albuminuria cuando, a lo largo del seguimiento, se observe un incremento de 2 desviaciones estándar respecto al valor basal.
FRCV: factor de riesgo cardiovascular	

Cinza Sanjurjo S, Llisterri Caro JL, Barquilla García A, Polo García J, Velilla Zancada S, Rodríguez Roca GC, et al. Descripción de la muestra, diseño y métodos del estudio para la identificación de la población española de riesgo cardiovascular y renal (IBERICAN). MedFamSemer. 2020; 46: 4–15. Permiso de reproducción concedido.

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se han definido como porcentajes con su intervalo de confianza al 95% (IC95%), y las variables continuas como media [desviación estándar], el tiempo de seguimiento se presenta como mediana [percentil 25, percentil 75]. Además, en base a la distribución de la uricemia, en ambos sexos, se obtuvieron los cuartiles para hacer un análisis comparativo entre los 4 grupos.

Las pruebas estadísticas se han realizado dependiendo de cómo se ha definido la HU: en el análisis de dos grupos, el estudio de variables categóricas se ha llevado a cabo mediante la prueba de Chi-cuadrado y el estudio de variables continuas se ha realizado mediante la prueba de la t de Student. En el análisis por cuartiles, el estudio de variables categóricas se ha llevado a cabo mediante la prueba de Chi-cuadrado y el estudio de variables continuas se ha realizado

mediante la prueba de ANOVA, en los casos que se identificaron diferencias estadísticamente significativas, se realizó un contraste post-hoc para comprobar qué cuartiles presentaban diferencias. En el análisis estadístico se muestran los valores p ajustados por edad, debido a que hay diferencia significativa en edad según niveles de ácido úrico. Para ello, para calcular los valores p ajustados por edad se ha usado regresión logística binaria (categóricas) y ANCOVA (continuas) en la HU de dos categorías. Y regresión logística multinomial (categóricas) y ANCOVA (continuas) en la HU por cuartiles.

En el análisis multivariante se siguieron modelos mixtos de regresión logística que incluían las variables dependientes y la variable comunidad autónoma como variable de efectos aleatorios. Se incluyeron en el modelo como variables de ajuste el sexo y la edad y como variables dicotómicas nivel de estudios, hábitat, renta anual, antecedentes familiares de ECV, adherencia dieta mediterránea, sedentarismo y obesidad.

Para el análisis longitudinal se calcularon las tasas de incidencia (TI) por cada 100 pacientes/año (100p/a) para nuevos casos de HU y para nuevos eventos CV. Para nuevos casos de HU, la TI se hizo a partir de pacientes sin HU, y para el cálculo de eventos CV, se hizo a partir de pacientes y sin ECV previa.

El análisis predictor de nuevos casos de HU se realizó un análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier y el modelo de regresión de riesgos proporcionales (Cox) para obtener los Hazard Ratios (HR) y sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC95%) y se comparó mediante la prueba de rango logarítmico, para ajustar por sexo femenino, edad, tratamiento con tiazidas, HTA, consumo de alcohol, actividad física, obesidad, obesidad abdominal, DM, dislipemia, enfermedad renal, nivel socioeconómico, nivel educación, situación laboral (activa) y hábito tabáquico.

Para completar el estudio de incidencia de la HU se diseñó un SCORE para investigar cómo se asocian diferentes variables de hábitos de vida al nivel de ácido úrico en personas sanas (sin FRCV, ni ECV, no tratamiento) y enfermas (algún FRCV, ECV o tratamiento). Entre las enfermedades consideradas para esta segunda categoría se incluyeron: FA, IC, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, retinopatía avanzada, HTA, dislipemia y DM. Las puntuaciones del SCORE se calcularon en base a 9 factores de riesgo de HU incluyendo como variables: edad, género, actividad física, consumo de alcohol, hábito tabáquico, nivel económico, nivel educativo, situación laboral y hábitat.

El análisis de incidencia de eventos CV se representaron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y se realizó el análisis multivariante de Cox para calcular la HR con el IC95% correspondiente a la HU, ajustado por sexo, edad, tratamiento con tiazidas, HTA, consumo de alcohol, actividad física, obesidad, obesidad abdominal, DM, dislipemia, enfermedad renal, nivel socioeconómico, nivel educación, situación laboral y hábito tabáquico.

En todas las comparaciones se ha rechazado la hipótesis nula con un error alfa < 0,05. Para el análisis de datos se ha empleado IBM SPSS versión 22.0.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

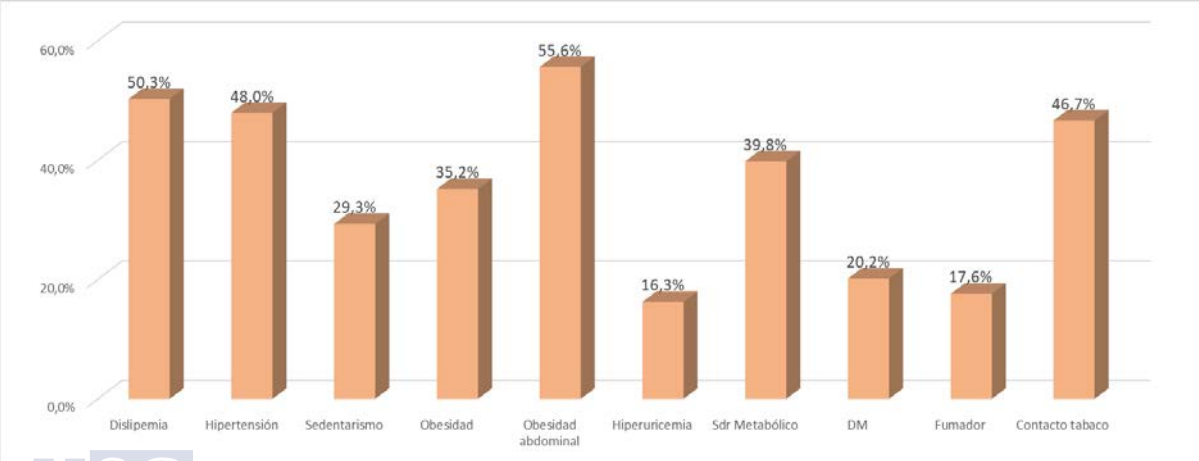
Se reclutaron un total de 8.066 pacientes válidos para el análisis. En la totalidad de la muestra, el 54,5% eran mujeres y su edad media de 57,9 [14,8] años. La mayor parte de la muestra (60,1%; n=4.843) pertenecían al ámbito urbano y tenían un nivel de renta medio (entre 18.000€ y 100.000€) (56,2%; n=4.507).

La mayor parte de los pacientes reclutados tenían estudios primarios (54,6%; n=4,380) o secundarios (22,8%; n=1.830). El 13,5% (n=1.085) tenían estudios universitarios y el 9,1% (n=729) no tenían estudios.

En la figura 3, se muestra la frecuencia de cada FRCV en la visita de inclusión de los 8.066 pacientes. Los FRCV más prevalentes en la visita de inclusión eran: obesidad abdominal (55,6%; IC95%: 54,5%-56,7%), dislipemia (50,3%; IC95%: 49,2%-51,4%), HTA (48,0%; IC95%: 46,9%-49,0%) y SM (39,8%; IC95%: 38,9%-40,9%), Figura 1.

Respecto al tabaquismo, el 17,6% (IC95%: 16,8%-18,5%) eran fumadores activos en la visita de inclusión, y el 27,5% (IC95%: 26,5%-28,5%) eran exfumadores y se habían mantenido abstinentes en el año previo al reclutamiento. En definitiva, el 46,7% (IC95%: 45,6%-47,7%) habían tenido contacto, presente o pasado, con el tabaquismo; por lo que el 53,3% (IC95%: 52,2%-54,4%) nunca habían fumado.

Figura 3. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en la muestra del estudio IBERICAN



SM: Síndrome Metabólico; DM: diabetes mellitus

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.2. RESULTADOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE HIPERURICEMIA

4.2.1. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con hiperuricemia

La muestra final incluida para el presente trabajo por disponer del ácido úrico fue de 6.927 pacientes, en los que la prevalencia de HU fue del 16,3%, (IC95%: 15,4 -17,1) siendo superior en varones (18,7% vs 14,1%; p<0,001) y más frecuente en los mayores de 75 años (23,2%) que en los pacientes de 66 a 75 años (19,2%) y que en pacientes de 65 o menos años (13,7%), p<0,001.

Igualmente, la frecuencia de HU fue mayor en los pacientes con HTA (22,9% vs 10,0%, p<0,001), DM (21,3% vs 15,0%, p<0,001) y dislipemia (19,5% vs 12,9%, p<0,001).

En la Tabla 4, se muestran las características sociodemográficas, en la que se observa que los pacientes con HU son varones (p<0,001), de mayor edad (p<0,001). Pero no se llegaron a observar diferencias en cuanto a etnia (p=0,322), hábitat (p=0,109), nivel de estudios (p=0,159) o renta (p=0,410), ni en la situación laboral (p=0,283). Idénticos resultados se observaron en el análisis por sexos, excepto en el caso de las mujeres que mostraron menor niveles de estudios (p=0,026), Tablas 5 y 6.

Tabla 4. Características sociodemográficas de los pacientes con hiperuricemia

	No hiperuricemia		**Hiperuricemia**		**p**
N	5.801		1.126		
	N	**Media [DE]**	**N**	**Media [DE]**	
Edad (años)	5.801	57,9 [14,7]	1.126	62,7 [13,3]	<0,001
	N	**% [IC95]**	**N**	**% [IC95]**	
Sexo femenino	3.210	55,3 [54,0-56,6]	529	47,0 [44,0-49,9]	<0,001
Etnia					
Blanca	5581	96,2 [95,7-96,7]	1097	97,4 [96,3-98,2]	0,322
Negra	23	0,4 [0,3-0,6]	7	0,6 [0,2-1,3]	
Hispana	161	2,8 [2,4-3,2]	18	1,6 [0 9-2,5]	
Asiática	6	0,1 [0,04-0,20]	1	0,1 [0,0-0,5]	
Berebere	30	0,5 [0,3-0,7]	3	0,3 [0,05-0,80]	
Hábitat					
Urbano	3378	58,3 [56,9-59,5]	683	60,7 [57,7-63,5]	0,109
Semiurbano	1237	21,3 [20,3-22,4]	237	21,0 [18,7-23,5]	
Rural	1184	20,4 [19,4-21,5]	206	18,3 [16,1-20,7]	

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Nivel de estudios					
Sin estudios	491	8,5 [7,8-9,2]	136	12,1 [10,2-14,1]	0,159
Estudios Primarios	3192	55,0 [53,7-56,3]	622	55,2 [52,3-58,1]	
Estudios Superiores	1310	22,6 [21,5-23,7]	251	22,3 [19,9-24,8]	
Estudios Universitarios	808	13,9 [13,0-14,8]	117	10,4 [8,7-12,3]	
Situación laboral					
Trabaja	2510	43,4 [42,1-44,7]	404	35,9 [33,1-38,8]	0,283
En paro	500	8,6 [7,9-9,4]	69	6,1 [4,8-7,7]	
Jubilado	1971	34,1 [32,9-35,3]	514	45,7 [42,8-48,7]	
Estudiante	70	1,2 [0,9-1,5]	6	0,5 [0,2-1,2]	
Tareas domésticas	730	12,6 [11,8-13,5]	131	11,7 [9,8-13,7]	
Nivel de renta					
Renta anual menor de 18.000€	2430	41,9 [40,6-43,2]	490	43,5 [40,6-46,4]	0,410
Renta anual entre 18.000€ y 100.000€	3302	56,9 [55,6-58,2]	618	54,9 [51,9-57,8]	
Renta anual mayor a 100.000€	69	1,2 [0,9-1,5]	18	1,6 [0 9-2,5]	

Las variables cuantitativas se presentan: media [DE]; las variables cualitativas se presentan: % [IC95%].

Tabla 5. Características sociodemográficas de los pacientes varones con hiperuricemia

	No hiperuricemia			**Hiperuricemia**			**p**
N	2.591			597			
	N	**Media**	**DE**	**N**	**Media**	DE	
Edad (años)	2.591	59,24	14,23	597	60,64	13,31	0,028
	N	**%**	**[IC95]**	**N**	**%**	**[IC95]**	p
Etnia							
Blanca	2501	96,5%	(95,74-97,16)	583	97,7%	(96,09-98,58)	0,341

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Negra	11	0,4%	(0,212-0,758)	4	0,7%	(0,182-1,703)	
Hispana	62	2,4%	(1,839-3,056)	8	1,3%	(0,580-2,618)	
Asiática	2	0,1%	(0,009-0,278)	1	0,2%	(0,004-0,928)	
Berebere	15	0,6%	(0,324-0,952)	1	0,2%	(0,004-0,928)	
Hábitat							
Urbano	1530	59,1%	(57,15-60,95)	373	62,5%	62,5%	0,072
Semiurbano	518	20,0%	(18,47-21,58)	123	20,6%	20,6%	
Rural	542	20,9%	(19,37-22,53)	101	16,9%	16,9%	
Nivel de estudios							
Sin estudios	181	7,0%	(6,033-8,032)	48	8,0%	(5,987-10,50)	0,236
Estudios Primarios	1437	55,5%	(53,52-57,36)	308	51,6%	(47,49-55,57)	
Estudios Superiores	602	23,2%	(21,61-24,89)	151	25,3%	(21,85-28,93)	
Estudios Universitarios	371	14,3%	(12,99-15,72)	90	15,1%	(12,30-18,17)	
Situación laboral							
Trabaja	1162	45,0%	(43,10-46,96)	271	45,5%	(41,49-49,56)	0,385
En paro	214	8,3%	(7,258-9,422)	39	6,6%	(4,702-8,837)	
Jubilado	1167	45,2%	(43,29-47,15)	283	47,6%	(43,48-51,58)	
Estudiante	29	1,1%	(0,754-1,609)	2	0,3%	(0,040-1,206)	
Tareas domésticas	8	0,3%	(0,133-0,609)	0	0,0%		
Nivel de renta							
Renta anual menor de 18.000€	976	37,7%	(35,79-39,55)	219	36,7%	(32,80-40,62)	0,725
Renta anual entre 18.000€ y 100.000€	1580	61,0%	(59,07-62,84)	369	61,8%	(57,77-65,61)	

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Renta anual mayor a 100.000€	35	1,4%	(0,942-1,872)	9	1,5%	(0,691-2,837)	

Tabla 6. Características sociodemográficas de las mujeres con hiperuricemia

	No hiperuricemia			**Hiperuricemia**			**p**
N	3.210			529			
	N	**Media**	**DE**	**N**	**Media**	**DE**	
Edad (años)	3.210	56,84	15,06	529	64,99	12,96	<0,001
	N	**%**	**[IC95]**	**N**	**%**	**[IC95]**	p
Etnia							
Blanca	3080	96,0%	(95,20-96,57)	514	97,2%	(95,36-98,26)	
Negra	12	0,4%	(0,193-0,651)	3	0,6%	(0,117-1,645)	
Hispana	99	3,1%	(2,513-3,740)	10	1,9%	(0,910-3,442)	0,820
Asiática	4	0,1%	(0,033-0,318)	0	0,0%		
Berebere	15	0,5%	(0,261-0,769)	2	0,4%	(0,045-1,356)	
Hábitat							
Urbano	1530	59,1%	(55,85-59,28)	310	58,6%	(54,27-62,72)	
Semiurbano	518	20,0%	(20,97-23,88)	114	21,6%	(18,11-25,25)	0,754
Rural	542	20,9%	(18,63-21,42)	105	19,8%	(16,53-23,46)	
Nivel de estudios							
Sin estudios	310	9,7%	(8,657-10,72)	88	16,6%	(13,56-20,05)	
Estudios Primarios	1755	54,7%	(52,93-56,38)	314	59,4%	(55,03-63,46)	
Estudios Superiores	708	22,1%	(20,63-23,52)	100	18,9%	(15,65-22,46)	0,026
Estudios Universitarios	437	13,6%	(12,44-14,84)	27	5,1%	(3,390-7,325)	

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Situación laboral							
Trabaja	1348	42,1%	(40,39-43,83)	133	25,1%	(21,49-29,01)	0,331
En paro	286	8,9%	(7,968-9,973)	30	5,7%	(3,858-7,982)	
Jubilado	804	25,1%	(23,62-26,64)	231	43,7%	(39,39-47,92)	
Estudiante	41	1,3%	(0,920-1,733)	4	,8%	(0,206-1,921)	
Tareas domésticas	722	22,6%	(21,11-24,03)	131	24,8%	(28,46-37,86)	
Nivel de renta							
Renta anual menor de 18.000€	1454	45,3%	(43,56-47,02)	271	51,2%	(46,87-55,46)	0,498
Renta anual entre 18.000€ y 100.000€	1722	53,6%	(51,90-55,36)	249	47,1%	(42,74-51,33)	
Renta anual mayor a 100.000€	34	1,1%	(0,734-1,476)	9	1,7%	(0,780-3,198)	

Las variables de la exploración física mostraron que los pacientes con HU tenían mayor peso (p<0,001) y perímetro de cintura (p<0,001), así como cifras superiores de presión arterial sistólica (PAS) (p<0,001) y presión arterial diastólica (PAD) (p<0,001), Tabla 7. En el análisis de sangre, los pacientes con HU presentaron cifras superiores de glucemia basal (p<0,001), LDL colesterol (p<0,001) y triglicéridos (p<0,001), así como un menor FGe (p<0,001), Tabla 7. En el análisis segregado por sexos solamente se observó diferencias en la glucemia en las mujeres (<0,001), el resto de las variables mostraron similar comportamiento al análisis general, Tablas 8 y 9.

Tabla 7. Parámetros clínicos y analíticos de los pacientes con hiperuricemia

	No hiperuricemia			**Hiperuricemia**			**p**
N	5.801			1.126			
	N	**Media**	**IC95%**	**N**	**Media**	**IC95%**	
Peso (Kg)	5801	75,60	(75,2-76)	1126	83,64	(82,67-84,6)	<0,001
Talla (m)	5801	1,64	(1,64-1,64)	1126	1,65	(1,64-1,65)	<0,001
IMC (Kg/m2)	5801	28,09	(27,97-28,22)	1126	30,73	(30,42-31,03)	<0,001
Perímetro cintura (cm)	5758	95,39	(95,02-95,76)	1112	102,94	(102,13-103,74)	<0,001

Presión sistólica (mmHg)	5801	128,36	(127,96-128,77)	1126	133,49	(132,59-134,4)	<0,001
Presión diastólica (mmHg)	5801	76,46	(76,21-76,72)	1126	78,24	(77,63-78,85)	<0,001
Presión de Pulso (mmHg)	5801	51,90	(51,57-52,23)	1126	55,25	(54,48-56,03)	<0,001
Frecuencia cardiaca (lpm)	5801	73,10	(72,82-73,37)	1126	73,84	(73,19-74,49)	0,019
Glucemia basal (mg/dl)	5801	101,54	(100,8-102,28)	1126	107,35	(105,79-108,91)	<0,001
HbA1c (%)	1099	7,03	(6,96-7,1)	294	6,93	(6,8-7,05)	0,348
Colesterol total (mg/dl)	5801	194,53	(193,51-195,54)	1126	198,97	(196,57-201,36)	<0,001
Colesterol HDL (mg/dl)	5535	55,90	(55,5-56,31)	1081	50,30	(49,47-51,12)	<0,001
Colesterol NoHDL (mg/dl)	5535	139,09	(138,08-140,09)	1081	149,43	(147,03-151,83)	<0,001
Colesterol LDL (mg/dl)	5535	116,62	(115,7-117,54)	1081	121,29	(119,13-123,45)	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	5801	118,79	(116,73-120,84)	1126	153,82	(148,47-159,17)	<0,001
Creatinina (mg/dl)	5797	0,85	(0,84-0,86)		0,99	(0,96-1,01)	<0,001
Filtrado Glomerular (CKD-EPI) (ml/min)	5797	89,93	(89,44-90,42)	1125	77,15	(75,92-78,39)	<0,001

Los niveles de significación están ajustados por edad

Tabla 8. Parámetros clínicos y analíticos de los varones con hiperuricemia

	No hiperuricemia			**Hiperuricemia**			**P**
N	2.591			597			
	N	**Media**	**IC95%**	**N**	**Media**	**IC95%**	
Peso (Kg)	2591	82,99	(82,46-83,53)	597	89,17	(87,97-90,38)	<0,001
Talla (m)	2591	1,70	(1,7-1,71)	597	1,71	(1,7-1,72)	0,007
IMC (Kg/m2)	2591	28,60	(28,43-28,77)	597	30,48	(30,12-30,84)	<0,001
Perímetro cintura (cm)	2571	100,07	(99,57-100,58)	587	105,30	(104,26-106,33)	<0,001

Presión sistólica (mmHg)	2591	131,29	(130,72-131,87)	597	134,20	(132,99-135,41)	<0,001
Presión diastólica (mmHg)	2591	77,76	(77,39-78,14)	597	79,54	(78,69-80,4)	<0,001
Presión de Pulso (mmHg)	2591	53,53	(53,05-54,01)	597	54,66	(53,63-55,69)	0,151
Frecuencia cardiaca (lpm)	2591	71,94	(71,51-72,36)	597	72,69	(71,77-73,62)	0,137
Glucemia basal (mg/dl)	2591	106,54	(105,34-107,74)	597	105,19	(103,27-107,12)	0,148
HbA1c (%)	636	6,99	(6,9-7,09)	142	6,84	(6,66-7,03)	0,327
Colesterol total (mg/dl)	2591	188,04	(186,49-189,58)	597	195,24	(191,97-198,51)	<0,001
Colesterol HDL (mg/dl)	2478	49,99	(49,47-50,51)	575	46,95	(45,93-47,98)	<0,001
Colesterol NoHDL (mg/dl)	2478	138,50	(136,95-140,06)	575	148,80	(145,56-152,04)	<0,001
Colesterol LDL (mg/dl)	2478	114,20	(112,78-115,61)	575	120,04	(117,14-122,93)	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	2591	131,54	(127,87-135,22)	597	159,31	(150,97-167,65)	<0,001
Creatinina (mg/dl)	2589	0,96	(0,94-0,98)	596	1,06	(1,03-1,09)	<0,001
Filtrado Glomerular (CKD-EPI) (ml/min)	2589	88,50	(87,77-89,23)	596	79,90	(78,31-81,5)	<0,001

Los niveles de significación están ajustados por edad

Tabla 9. Parámetros clínicos y analíticos de las mujeres con hiperuricemia

	No hiperuricemia			**Hiperuricemia**			**p**
N	3.210			529			
	N	**Media**	**IC95%**	**N**	**Media**	**IC95%**	
Peso (Kg)	3210	69,63	(69,15-70,11)	529	77,39	(76,03-78,75)	<0,001
Talla (m)	3210	1,59	(1,58-1,59)	529	1,58	(1,57-1,59)	0,019
IMC (Kg/m2)	3210	27,69	(27,5-27,88)	529	31,00	(30,49-31,51)	<0,001
Perímetro cintura (cm)	3187	91,61	(91,11-92,12)	525	100,30	(99,08-101,51)	<0,001
Presión sistólica (mmHg)	3210	126,00	(125,44-126,55)	529	132,70	(131,35-134,04)	<0,001
Presión diastólica (mmHg)	3210	75,41	(75,07-75,76)	529	76,77	(75,91-77,63)	0,058

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Presión de Pulso (mmHg)	3210	50,58	(50,14-51,03)	529	55,93	(54,76-57,1)	<0,001
Frecuencia cardiaca (lpm)	3210	74,03	(73,68-74,39)	529	75,14	(74,24-76,04)	0,007
Glucemia basal (mg/dl)	3210	97,51	(96,6-98,41)	529	109,78	(107,28-112,28)	<0,001
HbA1c (%)	463	7,07	(6,96-7,19)	152	7,00	(6,84-7,17)	0,600
Colesterol total (mg/dl)	3210	199,76	(198,44-201,08)	529	203,17	(199,68-206,67)	0,494
Colesterol HDL (mg/dl)	3057	60,69	(60,15-61,24)	506	54,09	(52,85-55,34)	<0,001
Colesterol NoHDL (mg/dl)	3057	139,56	(138,25-140,86)	506	150,15	(146,59-153,71)	<0,001
Colesterol LDL (mg/dl)	3057	118,59	(117,38-119,8)	506	122,71	(119,48-125,94)	0,067
Triglicéridos (mg/dl)	3210	108,49	(106,32-110,66)	529	147,62	(141,26-153,99)	<0,001
Creatinina (mg/dl)	3208	0,76	(0,75-0,78)	529	0,90	(0,87-0,94)	<0,001
Filtrado Glomerular (CKD-EPI) (ml/min)	3208	91,09	(90,43-91,74)	529	74,06	(72,17-75,94)	<0,001

Los niveles de significación están ajustados por edad

4.2.2. Factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con hiperuricemia

En la Tabla 10 se presenta la prevalencia de los FRCV entre ambos grupos. El FRCV más frecuente en los pacientes con HU fue la obesidad abdominal (72,6%), seguido de la HTA (68,6%), la dislipemia (61,2%) y el SM (60,9%). Todos los FRCV fueron más frecuentes en los pacientes con HU, a diferencia del tabaquismo (14,6% vs 17,9%, p=0,791) que no mostró diferencias estadísticamente significativas, al igual que el contacto presente o pasado con el tabaco se observó de forma similar en ambos grupos (45,9% vs 47,1%, p=0,772). El antecedente familiar de ECV precoz se observó de forma similar en ambos grupos (16,5% vs 15,2%, p=0,397), al igual que en varones (15,1% vs 14,6%, p=0,818) y en mujeres (18,1% vs 15,7%, p=0,271) que tampoco mostraron diferencias

El análisis por sexos mostró resultados similares excepto en el caso de la dislipemia y de la DM que solamente mostraron diferencias estadísticamente significativas en las mujeres, Tablas 11 y 12.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 10. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con hiperuricemia

	No hiperuricemia		**Hiperuricemia**		
N	5.801		1.126		
	N	**% [IC95%]**	**N**	**% [IC95%]**	**P**

Obesidad abdominal	3058	53,1 [51,8-54,4]	807	72,6 [69,8-75,1]	<0,001
Hipertensión Arterial	2603	44,9 [43,6-46,2]	772	68,6 [65,8-71,2]	<0,001
Dislipemia	2847	49,1 [47,8-50,4]	689	61,2 [58,3-64]	<0,001
Síndrome metabólico	2133	36,8 [35,5-38]	686	60,9 [58-63,7]	<0,001
Obesidad por IMC	1803	31,1 [29,9-32,3]	576	51,2 [48,2-54,1]	<0,001
Sedentarismo	1635	28,2 [27-29,4]	390	34,6 [31,9-37,5]	0,001
Diabetes mellitus	1099	18,9 [17,9-20]	298	26,5 [23,9-29,1]	0,002
Tabaquismo	1036	17,9 [16,9-18,9]	164	14,6 [12,6-16,8]	0,791

IMC: índice de masa corporal

Tabla 11. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en los varones con hiperuricemia

	No hiperuricemia			**Hiperuricemia**			**p**
N	2.591			597			
	N	**%**	**[IC95%]**	**N**	**%**	**[IC95%]**	
Obesidad abdominal	1114	43,3%	(41,40-45,25)	367	62,5%	(58,46-66,34)	<0,001
Hipertensión Arterial	1346	52,0%	(50,06-53,92)	380	63,7%	(59,64-67,41)	<0,001
Dislipemia	1400	54,1%	(52,13-55,98)	351	58,8%	(54,72-62,67)	0,114
Síndrome metabólico	1026	41,7%	(39,74-43,66)	319	56,5%	(52,25-60,49)	<0,001
Obesidad por IMC	870	33,6%	(31,75-35,41)	295	49,4%	(45,33-53,41)	<0,001
Sedentarismo	649	25,0%	(23,38-26,75)	179	30,0%	(26,33-33,77)	0,018
Diabetes mellitus	636	24,5%	(22,89-26,24)	145	24,3%	(20,89-27,88)	0,502
Tabaquismo	530	20,5%	(18,99-22,14)	105	17,6%	(14,64-20,88)	0,686

IMC: índice de masa corporal

Tabla 12. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en las mujeres con hiperuricemia

	No hiperuricemia			**Hiperuricemia**			**p**
N	3.210			529			
	N	**%**	**[IC95%]**	**N**	**%**	**[IC95%]**	
Obesidad abdominal	1944	61,0%	(59,27-62,67)	440	83,8%	(80,37-86,70)	<0,001
Hipertensión Arterial	1257	39,2%	(37,47-40,87)	392	74,1%	(70,14-77,65)	<0,001
Dislipemia	1447	45,1%	(43,35-46,81)	338	63,9%	(59,63-67,87)	0,001
Síndrome metabólico	1035	34,1%	(32,41-35,80)	338	67,3%	(63,03-71,28)	<0,001
Obesidad por IMC	933	29,1%	(27,49-30,66)	281	53,1%	(48,76-57,33)	<0,001
Sedentarismo	986	30,7%	(29,12-32,33)	211	39,9%	(35,68-44,12)	<0,001
Diabetes mellitus	463	14,4%	(13,22-15,68)	153	28,9%	(25,09-32,93)	<0,001

USC UNIVERSIDADE DE COMPOSTELA

Tabaquismo	506	15,8%	(14,56-17,12)	59	11,2%	(8,615-14,15)	0,908

IMC: índice de masa corporal

En las figuras 4 y 5 se representan gráficamente la prevalencia de cada FRCV en la totalidad de la muestra y por sexos. Observamos que, con excepción del tabaquismo, todos los FRCV son más frecuentes en las mujeres con HU

Figura 4. Prevalencia de los FRCV en los pacientes con hiperuricemia

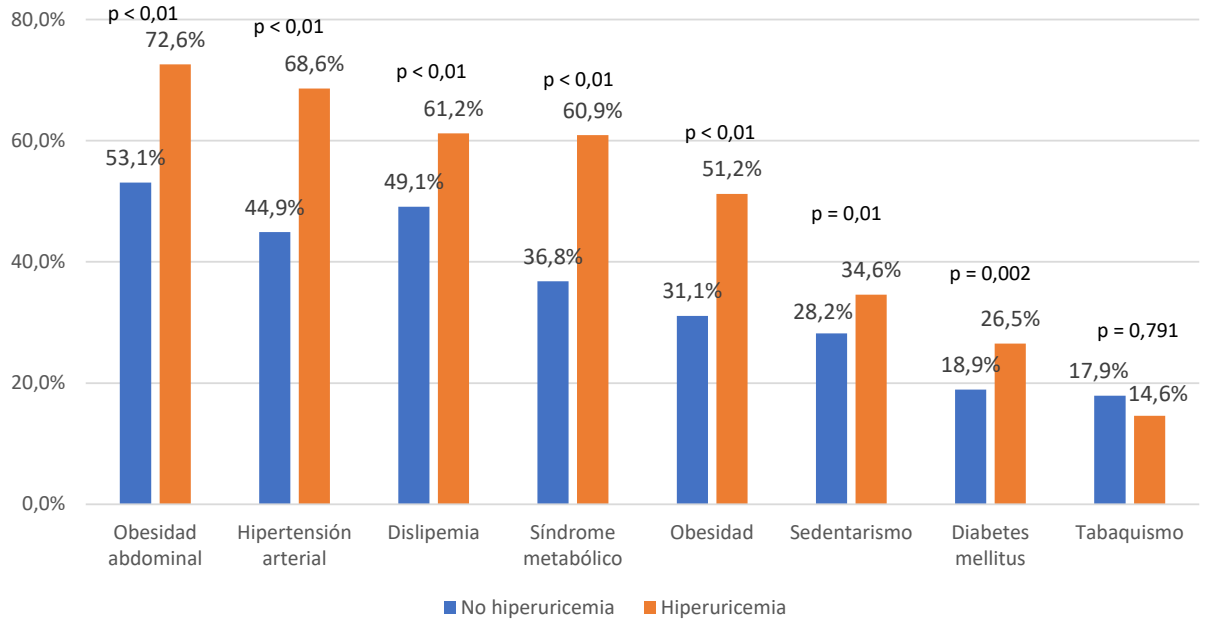
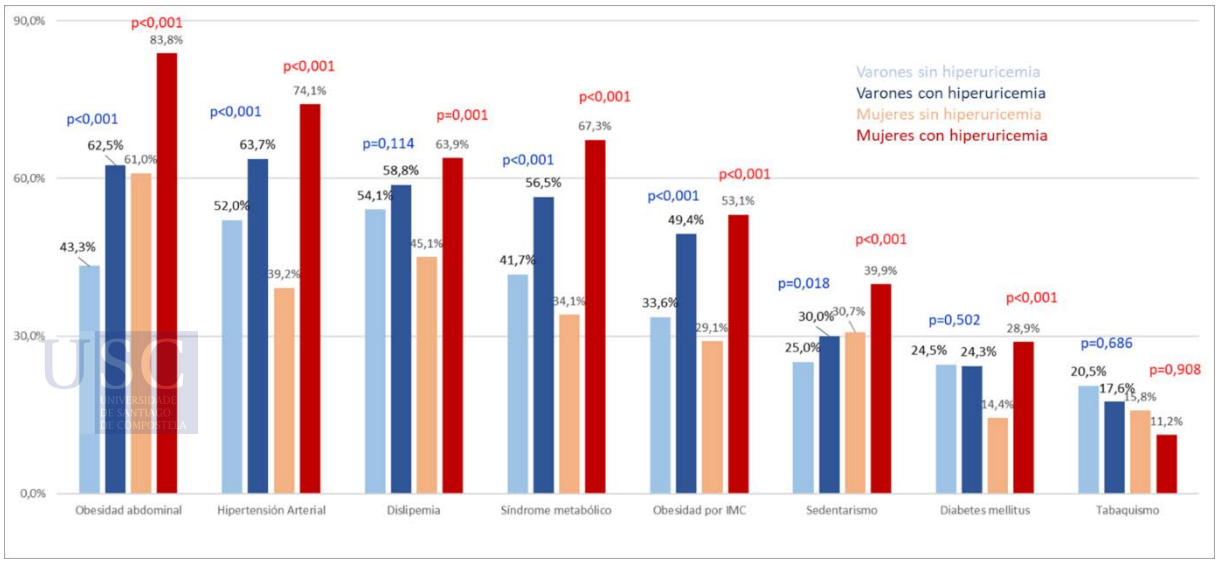


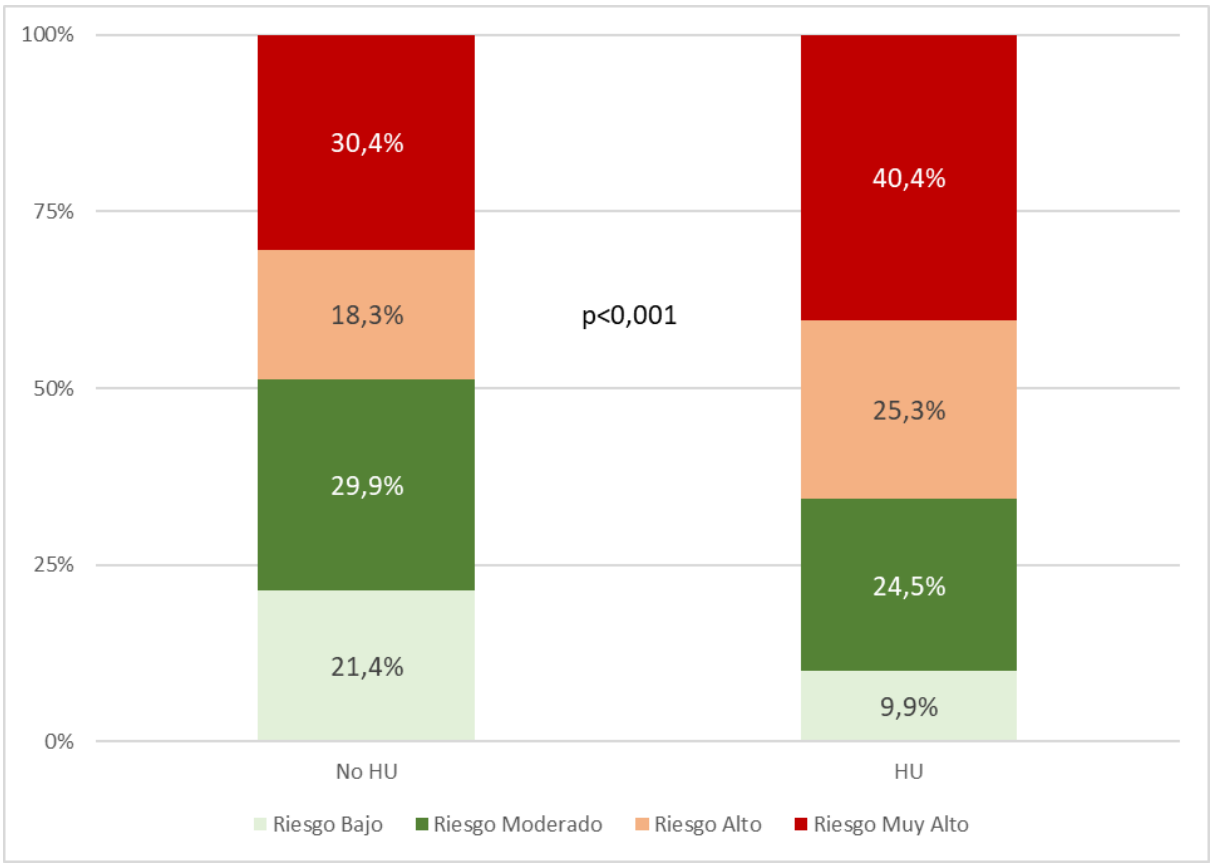
Figura 5. Prevalencia de los FRCV en ambos sexos



Se observó un grado de control similar de la HTA en ambos grupos (57,5% vs 59,3%, p=0,310), así como de DM (72,4% vs 69,1%, p=0,776), y peor control de la dislipemia (23,4% vs 27,3%, p=0,038). Así mismo, el grado de control simultáneo de los tres FRCV fue similar (13,5% vs 15,3%, p=0,125).

El riesgo cardiovascular estimado por SCORE fue con más frecuencia bajo (21,4% vs 9,9%, p<0,001) o moderado (29,9% vs 24,5%, p < 0,001) en los pacientes con niveles normales de ácido úrico y alto (25,3% vs 18,3%, p<0,001) o muy alto (40,4% vs 30,4%, p<0,001) en los pacientes con hiperuricemia, Figura 6.

Figura 6. Riesgo cardiovascular estimado por SCORE en los pacientes con hiperuricemia



El análisis por sexos, Figura 7, mostró similar incremento del RCV asociado a la presencia de HU, siendo mayor el incremento de RCV con la HU en las mujeres.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 7. Riesgo cardiovascular estimado por SCORE en ambos sexos



4.2.3. Lesión de órganos subclínica mediada por HTA en los pacientes con hiperuricemia

El 35,4% (IC95%: 32,6%-38,3%) de los pacientes con HU presentaban alguna lesión LOMH, siendo superiores en este grupo frente a los pacientes con cifras normales de ácido úrico (35,4% vs 24,6%, p<0,001). La LOMH más frecuente en estos pacientes fue la presión de pulso (23,7%) seguida de la albuminuria (13,7%). Todas las LOMH fueron más frecuentes en los pacientes hiperuricémicos, a excepción del ITB patológico que, aunque mostró cierta tendencia a ser más frecuente, no alcanzó significación estadística, Figura 8.

El análisis por sexos, solamente la albuminuria mostró diferencias en ambos sexos. El resto de LOMH, incluido el ITB<0,9, mantuvieron las diferencias en mujeres, pero en varones no se observaron diferencias, Figura 9.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 8. Frecuencia de las diferentes lesiones LOMH en pacientes de la muestra, en función de la presencia de hiperuricemia

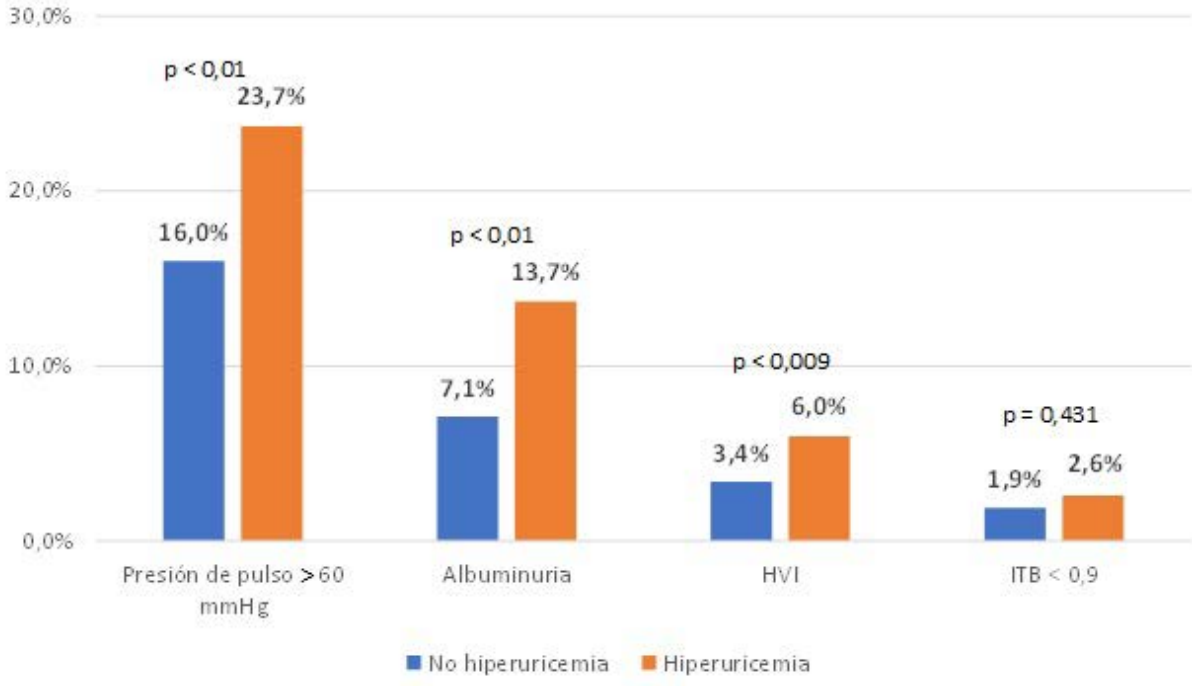
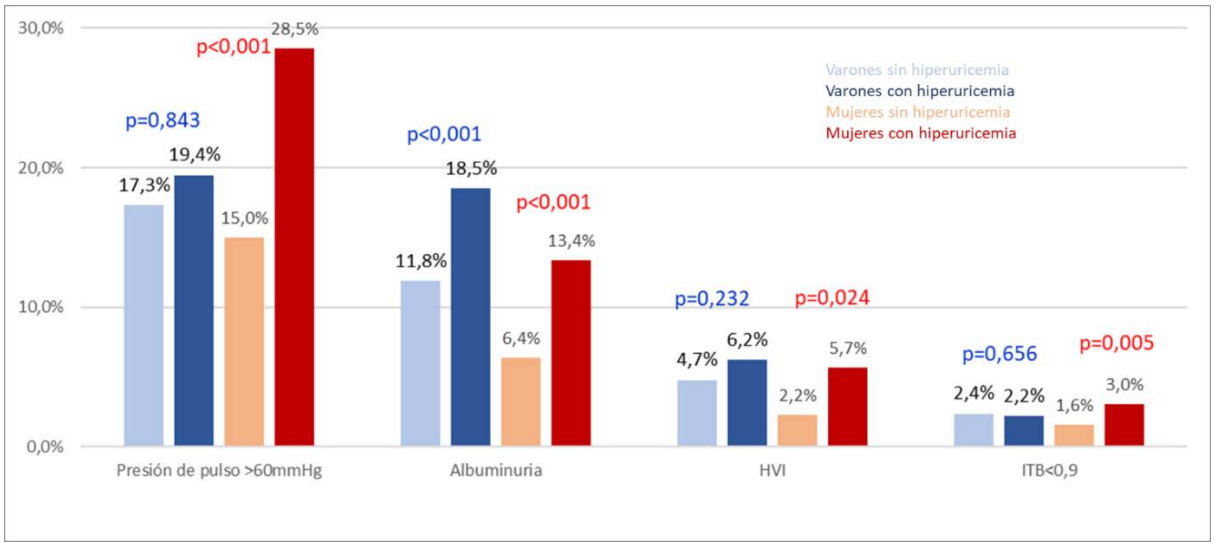


Figura 9. Frecuencia de las diferentes lesiones LOMH en ambos sexos, en función de la presencia de hiperuricemia



4.2.4. Enfermedad cardiovascular y renal en los pacientes con hiperuricemia.

El 23,9% de los pacientes con HU presentaban ECV, siendo más frecuente que en los pacientes con valores normales de uricemia (16,4%), p=0,041. La ECV más frecuente en los pacientes con HU fue la FA (10,6%), seguida de la cardiopatía isquémica (8,3%) y la IC (6,3%).

La FA y la IC fueron más frecuentes en los pacientes con HU, Figura 10. El análisis por sexos mostró las mismas diferencias, Figura 11.

Figura 10. Presencia de enfermedad cardiovascular en pacientes de la muestra, en función de la presencia de hiperuricemia

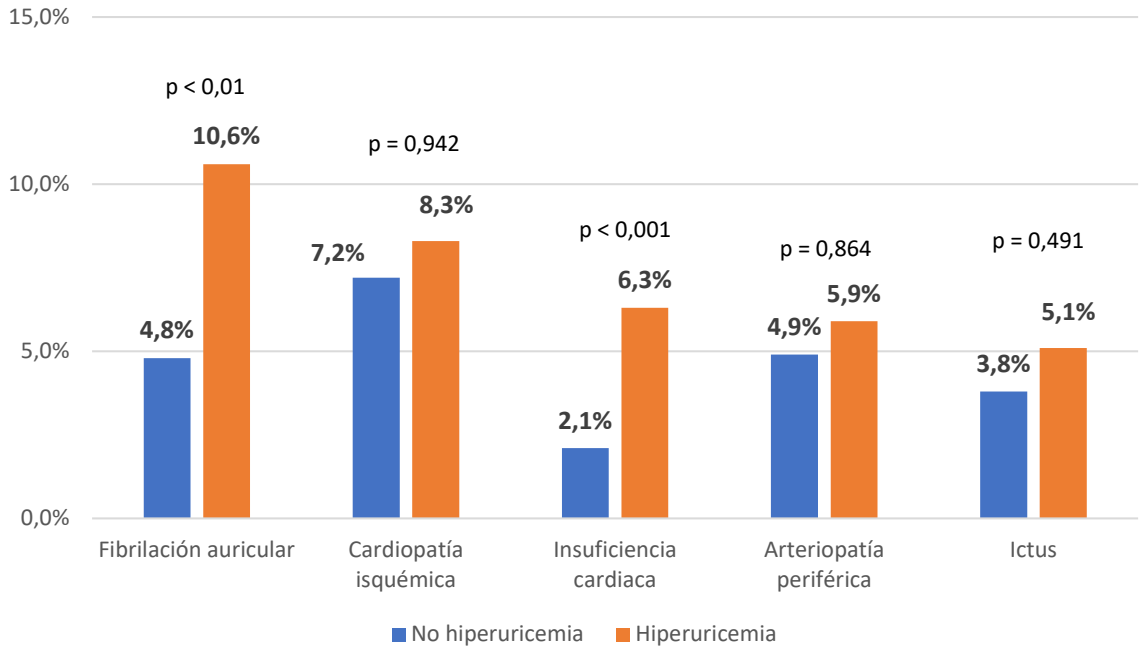
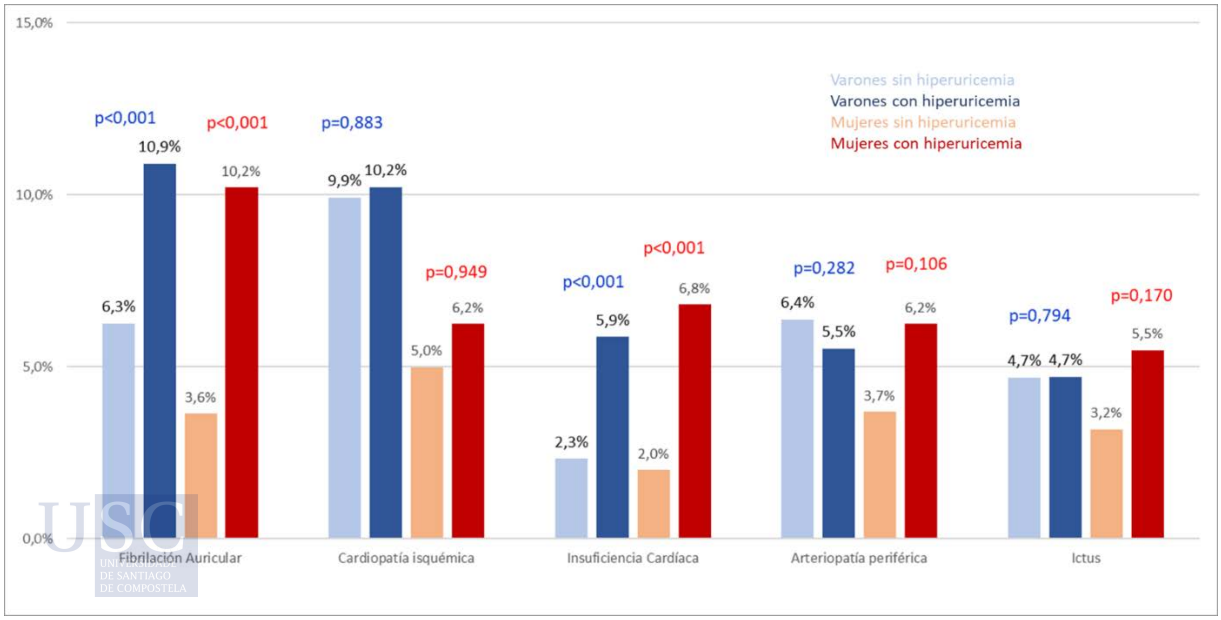
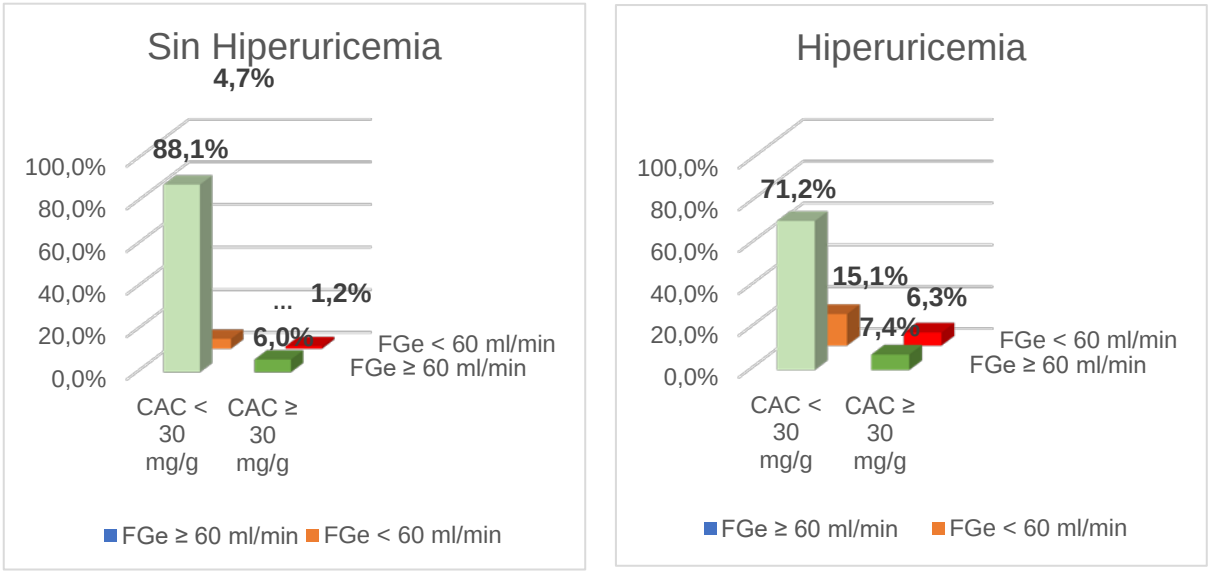


Figura 11. Presencia de enfermedad cardiovascular en ambos sexos, en función de la presencia de hiperuricemia



Ambas lesiones renales fueron más frecuentes en los pacientes con HU, tanto el FGe<60 ml/min (21,4% vs 5,9%; p<0,001) como la albuminuria (13,7% vs 7,1%, p<0,001). Si analizamos conjuntamente la presencia de ambas lesiones renales (6,3% vs 1,2%, p < 0,001), observamos que cualquiera de las formas de lesión tanto individualmente como asociadas, son más frecuentes en los pacientes con HU, p<0,001, Figura 12.

Figura 12. Presencia de enfermedad renal en los pacientes sin hiperuricemia (izquierda) y con hiperuricemia (derecha)

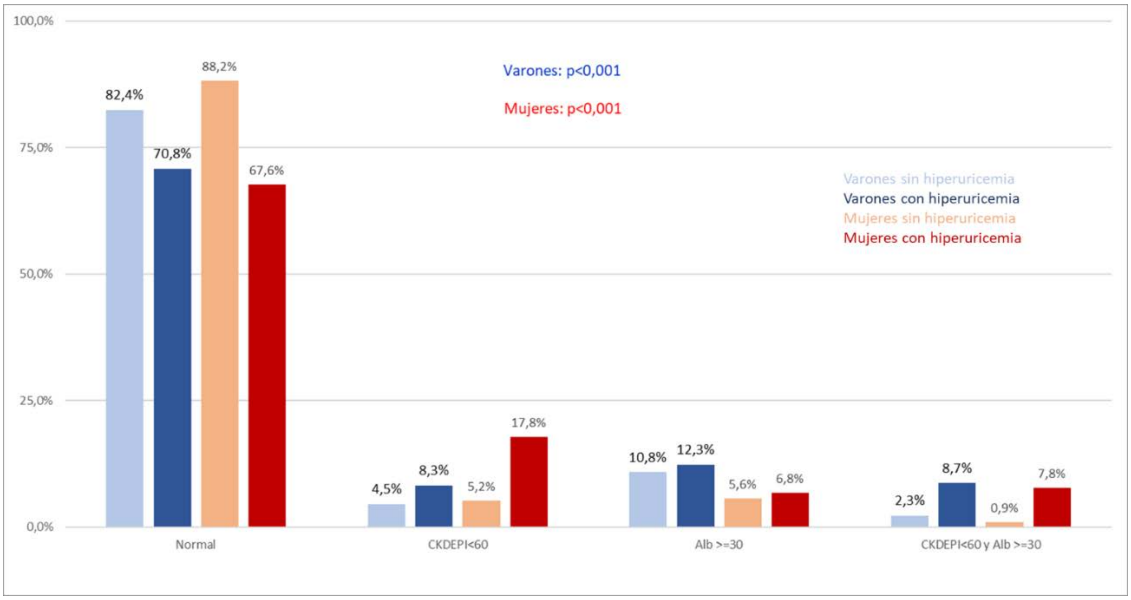


FGe: filtrado glomerular estimado; CAC: cociente albúmina-creatinina

En ambos sexos se observó igualmente que cualquiera de las lesiones renales era más frecuente en pacientes con HU, Figura 13.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 13. Presencia de enfermedad renal en ambos sexos, en función de la hiperuricemia



FGe: filtrado glomerular estimado; CAC: cociente albúmina-creatinina

4.2.5. Uso de fármacos en los pacientes con hiperuricemia

El análisis del abordaje farmacológico de la HTA mostró que el número de fármacos utilizado en pacientes con HU fue superior (1,93 [1,86-1,99] vs 1,67 [1.64-1,71], p<0,001). Las recomendaciones higiénico-dietéticas relacionadas con HTA se realizaron de forma similar en ambos grupos (62,2% vs 61,5%, p=0,686) y fue menos frecuente la ausencia de tratamiento farmacológico frente a la HTA en los pacientes con HU (4,1% vs 6,7%, p<0,001). El uso de terapia combinada fue superior en los pacientes con HU (64,0% vs 52,2%, p<0,001). En la Tabla 13 se muestran los grupos farmacológicos de antihipertensivos utilizados, observándose que hubo una mayor utilización de betabloqueantes (p=0,044) y diuréticos (p<0,001); tanto diuréticos de asa (p<0,001), como tiazídicos (p<0,001) y ahorradores de potasio (p = 0,002).

Tabla 13. Grupos terapéuticos de antihipertensivos utilizados

	No hiperuricemia			Hiperuricemia			p
N	5.801			1.126			
	N	**%**	**[IC95%]**	**N**	**%**	**[IC95%]**	
IECA	996	38,2%	(36,33-40,08)	284	36,8%	(33,37-40,24)	0,524
ARA-II	1123	43,1%	(41,16-44,98)	342	44,3%	(40,75-47,82)	0,614
Diuréticos	1058	40,6%	(38,69-42,48)	451	58,4%	(54,85-61,84	<0,001
Diuréticos tiazídicos	741	28,4%	(26,69-30,18)	299	38,7%	(35,27-42,21)	<0,001
Diuréticos de asa	115	4,4%	(3,655-5,269)	62	8,0%	(6,212-10,16)	<0,001

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Diuréticos ahorradores de K	50	1,9%	(1,426-2,519)	31	4,0%	(2,744-5,644)	0,002
Calcio antagonistas	589	22,6%	(21,00-24,23)	196	25,4%	(22,35-28,57)	0,123
Betabloqueantes	474	18,2%	(16,71-19,70)	167	21,6%	(18,77-24,67)	0,044
Alfa-bloqueantes	74	2,8%	(2,235-3,549)	31	4,0%	(2,744-5,644)	0,113

IECA: inhibidores del enzima convertidor de angiotensina; ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina-II

El análisis por sexos mostró que en varones con HU se utilizaban más los diuréticos (p<0,001), los bloqueantes del eje renina-angiotensina, tanto los inhibidores de encima convertidora de la angiotensina (IECA) (p=0,046) como los antagonistas del receptor de angiotensina - II (ARA-II) (p=0,041) y los alfa-bloqueantes (p=0,023). En las mujeres, todos los grupos terapéuticos se utilizaron de forma similar al análisis conjunto.

Tabla 14. Grupos terapéuticos de antihipertensivos utilizados en varones

	No hiperuricemia			**Hiperuricemia**			P
N	2.591			597			
	N	**%**	**[IC95%]**	**N**	**%**	**[IC95%]**	
IECA	561	21,7%	(20,07-23,27)	156	26,1%	(22,64-29,80)	0,046
ARA-II	582	22,5%	(20,86-24,11)	163	27,3%	(23,76-31,01)	0,041
Diuréticos	516	19,9%	(18,39-21,49)	189	31,7%	(27,94-35,49)	<0,001
Diuréticos tiazídicos	362	14,0%	(12,65-15,36)	125	20,9%	(17,74-24,38)	<0,001
Diuréticos de asa	57	2,2%	(1,670-2,839)	24	4,0%	(2,592-5,912)	0,031
Diuréticos ahorradores de K	25	1,0%	(0,625-1,420)	13	2,2%	(1,164-3,688)	0,028
Calcio antagonistas	330	12,7%	(11,47-14,07)	96	16,1%	(13,22-19,24)	0,081
Betabloqueantes	261	10,1%	(8,940-11,29)	77	12,9%	(10,31-15,82)	0,111
Alfa-bloqueantes	v	2,3%	(1,771-2,969)	25	4,2%	(2,728-6,109)	0,023

IECA: inhibidores del enzima convertidor de angiotensina; ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina-II; K: potasio

Tabla 15. Grupos terapéuticos de antihipertensivos utilizados en mujeres

	No hiperuricemia			**Hiperuricemia**			P
N	3.210			529			
	N	**%**	**[IC95%]**	**N**	**%**	**[IC95%]**	

IECA	435	13,6%	(12,38-14,77)	128	24,2%	(20,60-28,02)	0,001
ARA-II	541	16,9%	(15,57-18,18)	179	33,8%	(29,81-37,97)	<0,001
Diuréticos	542	16,9%	(15,60-18,22)	262	49,5%	(45,18-53,77)	<0,001
Diuréticos tiazídicos	379	11,8%	(10,71-12,96)	174	32,9%	(28,89-37,00)	<0,001
Diuréticos de asa	58	1,8%	(1,374-2,328)	38	7,2%	(5,133-9,708)	<0,001
Diuréticos ahorradores de K	25	0,8%	(0,504-1,147)	18	3,4%	(2,028-5,314)	0,001
Calcio antagonistas	259	8,1%	(7,149-9,062)	100	18,9%	(15,65-22,46)	<0,001
Betabloqueantes	213	6,6%	(5,798-7,549)	90	17,0%	(13,90-20,45)	<0,001
Alfa-bloqueantes	14	0,4%	(0,238-0,730)	6	1,1%	(0,417-2,447)	0,224

IECA: inhibidores del enzima convertidor de angiotensina; ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina-II; K: potasio

En el abordaje farmacológico de la DM, se utilizaron menos fármacos antidiabéticos en los pacientes con HU (1,50 [1,4-1,6] vs 1,64 [1.6-1,7], p=0,011). Las recomendaciones higiénico-dietéticas relacionadas con DM se realizaron de forma similar en ambos grupos (62,1% vs 63,2%, p=0,679) y tampoco se observaron diferencias en la ausencia de tratamiento farmacológico frente a la DM (9,7% vs 9,1%, p=0,129). El uso de terapia combinada fue ligeramente inferior en los pacientes con HU, aunque sin alcanzar significación estadística (43,6% vs 50,9%; p=0,140). En la Tabla 16 se muestran los grupos farmacológicos de antidiabéticos utilizados, observándose similar utilización de los tratamientos en ambos grupos, a excepción de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4) (p=0,045) y los inhibidores del cotransportador sodio – glucosa tipo 2 (iSGLT2) (0,001) que eran menos utilizados en pacientes con HU.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 16. Grupos terapéuticos de antidiabéticos utilizados

	No hiperuricemia			**Hiperuricemia**			**p**
N	5.801			1.126			
	N	**%**	**[IC95%]**	**N**	**%**	**[IC95%]**	

Metformina	838	76,3%	(73,62-78,67)	214	71,8%	(66,33-76,61)	0,101
iDPP4	380	34,6%	(31,76-37,43)	87	29,2%	(24,09-34,60)	0,045
Sulfonilurea	137	12,5%	(10,56-14,55)	37	12,4%	(8,89-16,65)	0,752
Glinidas	60	5,5%	(4,19-6,96)	21	7,0%	(4,41-10,53)	0,445
ar GLP1	36	3,3%	(2,30-4,50)	11	3,7%	(1,86-6,49)	0,593
iSGLT2	95	8,6%	(7,05-10,45)	7	2,3%	(0,95-4,76)	0,001
Glitazonas	28	2,5%	(1,69-3,66)	6	2,0%	(0,74-4,32)	0,553
Insulinas	211	19,2%	(16,91-21,63)	60	20,1%	(15,73-25,06)	0,836

iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; arGLP1: análogos del receptor del péptido similar a glucagón tipo 1; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio - glucosa tipo 2

El análisis por sexos mostró que en varones la única diferencia observada fue respecto al menor uso de iSGLT2 en varones con HU (p=0,005), tabla 17. Pero en mujeres se observó que en HU era más frecuente el uso de metformina (p<0,001), sulfonilureas (p=0,012) y glinidas (p=0,002), sin que se observasen diferencias en el resto de grupos terapéuticos, tabla 18.

Tabla 17. Grupos terapéuticos de antidiabéticos utilizados en varones

	No hiperuricemia			**Hiperuricemia**			**p**
N	2.591			597			
	N	**%**	**[IC95%]**	**N**	**%**	**[IC95%]**	
Metformina	493	19,0%	(17,53-20,58)	102	17,1%	(14,15-20,31)	0,117
iDPP4	205	7,9%	(6,90-9,01)	42	7,0%	(5,12-9,37)	0,312
Sulfonilurea	89	3,4%	(2,77-4,21)	15	2,5%	(1,41-4,10)	0,175
Glinidas	36	1,4%	(0,97-1,92)	5	0,8%	(0,27-1,94)	0,227
ar GLP1	16	0,6%	(0,35-1,00)	2	0,3%	(0,04-1,20)	0,416
iSGLT2	62	2,4%	(1,84-3,06)	2	0,3%	(0,04-1,20)	0,005
Glitazonas	14	0,5%	(0,29-0,90)	3	0,5%	(0,10-1,46)	0,852
Insulinas	112	4,3%	(3,57-5,18)	30	5,0%	(3,41-7,08)	0,598

iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; arGLP1: análogos del receptor del péptido similar a glucagón tipo 1; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio - glucosa tipo 2

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 18. Grupos terapéuticos de antidiabéticos utilizados en mujeres

	No hiperuricemia			Hiperuricemia			p
N	3.210			529			
	N	**%**	**[IC95%]**	**N**	**%**	**[IC95%]**	
Metformina	345	10,7%	(9,69-11,86)	112	21,2%	(17,76-24,85)	<0,001
iDPP4	175	5,5%	(4,69-6,29)	45	8,5%	(6,27-11,19)	0,556
Sulfonilurea	48	1,5%	(1,10-1,98)	22	4,2%	(2,62-6,22)	0,012
Glinidas	24	0,7%	(0,48-1,11)	16	3,0%	(1,74-4,86)	0,002
ar GLP1	20	0,6%	(0,38-0,96)	9	1,7%	(0,78-3,19)	0,061
iSGLT2	33	1,0%	(0,71-1,44)	5	0,9%	(0,31-2,19)	0,552
Glitazonas	14	0,4%	(0,24-0,73)	3	0,6%	(0,12-1,65)	0,875
Insulinas	99	3,1%	(2,51-3,74)	30	5,7%	(3,86-7,98)	0,185

iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; arGLP1: análogos del receptor del péptido similar a glucagón tipo 1; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio - glucosa tipo 2

El tratamiento de la dislipemia fue similar en ambos grupos (0,82 [0,78-0,87] vs 0,81 [0,79-0,83], p=0,916). Las recomendaciones higiénico-dietéticas relacionadas con dislipemia se realizaron de forma similar en ambos grupos (63,9% vs 61,4%, p=0,202) y tampoco se observaron diferencias en la ausencia de tratamiento farmacológico frente a la dislipemia (25,8% vs 26%, p<0,470).El uso de terapia combinada fue ligeramente superior en los pacientes con HU, aunque sin alcanzar significación estadística (7,4% vs 6,7%; p=0,480).En la Tabla 19 se observa que la utilización de los grupos farmacológicos de hipolipemiantes fue similar en ambos grupos. Tampoco en el análisis por sexos mostró ninguna diferencia destacable, con excepción de una mayor utilización de estatinas, fibratos y omega-3 en mujeres con HU (p=0,013) Tablas 20 y 21.

Tabla 19. Grupos terapéuticos de hipolipemiantes utilizados

	No hiperuricemia			Hiperuricemia			p
N	5.801			1.126			
	N	**%**	**[IC95%]**	**N**	**%**	**[IC95%]**	
Estatinas	1985	69,6%	(67,92-71,30)	477	69,2%	(65,63-72,56)	0,260
Fibratos	161	5,6%	(4,829-6,558)	46	6,7%	(4,929-8,792)	0,203
Ezetimiba	123	4,3%	(3,599-5,125)	34	4,9%	(3,441-6,817)	0,581
Omega 3	12	0,4%	(0,217-0,734)	4	0,6%	(0,158-1,477)	0,551
Resinas	8	0,3%	(0,121-0,552)	4	0,6%	(0,158-1,477)	0,264

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 20. Grupos terapéuticos de hipolipemiantes utilizados en varones

	No hiperuricemia			Hiperuricemia			p
N	2.591			597			
	N	**%**	**[IC95%]**	**N**	**%**	**[IC95%]**	
Estatinas	1005	38,8%	(36,90-40,67)	233	39,0%	(35,09-43,00)	0,544
Fibratos	107	4,1%	(3,39-4,97)	25	4,2%	(2,73-6,11)	0,933
Ezetimiba	66	2,5%	(1,97-3,23)	16	2,7%	(1,54-4,31)	0,955
Omega 3	10	0,4%	(0,18-0,71)	1	0,2%	(0,004-0,928)	0,410
Resinas	3	0,1%	(0,02-0,34)	1	0,2%	(0,004-0,928)	0,741

Tabla 21. Grupos terapéuticos de hipolipemiantes utilizados en mujeres

	No hiperuricemia			Hiperuricemia			p
N	3.210			529			
	N	**%**	**[IC95%]**	**N**	**%**	**[IC95%]**	
Estatinas	980	30,5%	(28,93-32,14)	244	46,1%	(41,81-50,38)	0,018
Fibratos	54	1,7%	(1,27-2,19)	21	4,0%	(2,47-5,99)	0,005
Ezetimiba	57	1,8%	(1,35-2,29)	18	3,4%	(2,03-5,31)	0,256
Omega 3	2	0,1%	(0,01-0,22)	3	0,6%	(0,12-1,64)	0,013
Resinas	5	0,2%	(0,05-0,36)	3	0,6%	(0,12-1,65)	0,275

El análisis del uso de antitrombóticos mostró diferencias en los anticoagulantes que fue mayor en los pacientes con HU (9,9% vs 4,4%; p<0,001), mientras que los antiagregantes se utilizaron de forma similar en ambos grupos (17,7% vs 13,1%; p=0,263). Igualmente, se utilizaron más los anticoagulantes en HU en varones (10,4% vs 5,8%, p<0,001) y en mujeres (9,3% vs 3,2%, p<0,001). Los antiagregantes se utilizaron de forma similar en varones (16,9% vs 18,6%, p=0,099), pero se utilizaron más en mujeres con HU (18,5% vs 8,7%, p=0,001).

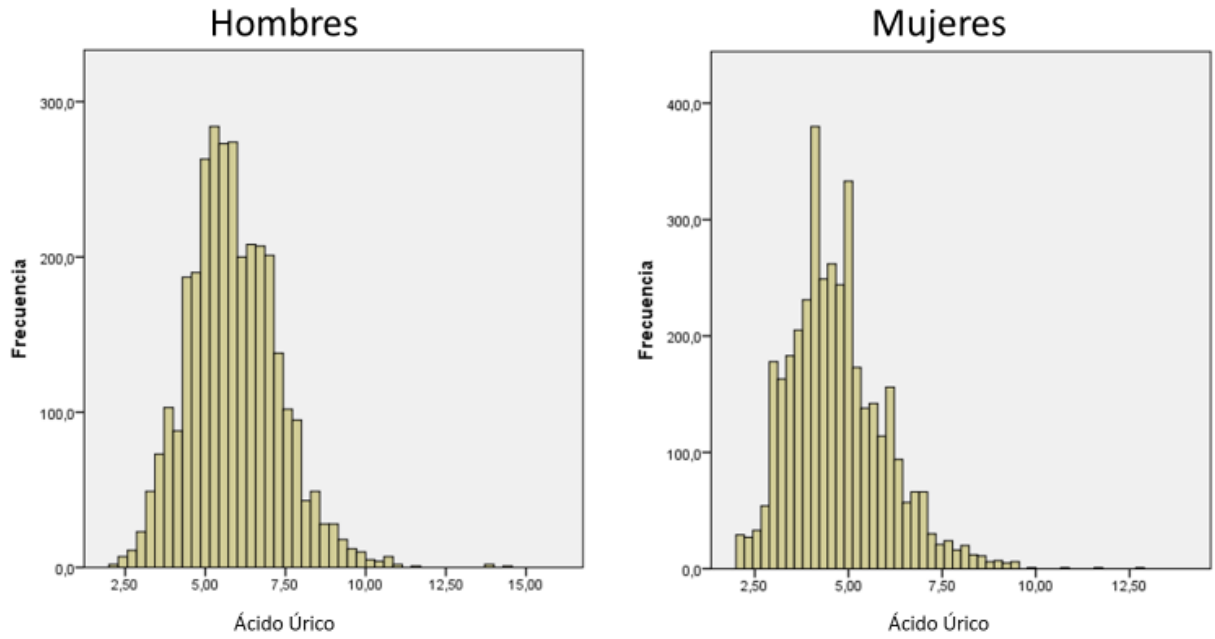
Por último, la utilización de antiinflamatorios no esteroideos fue similar en ambos grupos (12,9% vs 12,2%, p=0,945). Tampoco hubo diferencias en varones (8,5% vs 9,0%, p=0,655) ni en mujeres (17,8% vs 14,8%, p=0,382).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.3. ANÁLISIS POR CUARTILES DE LA DISTRIBUCIÓN DEL ÁCIDO ÚRICO

Se analizaron un total de 6.927 pacientes. La distribución de la uricemia en ambos sexos se muestra en la Figura14, con una media en varones de 5,88 (1,41) mg/dl y en mujeres de 4,71 (1,28) mg/dl, que se dividió en cuartiles, según los valores indicados en la Tabla 22.

Figura 14. Distribución del ácido úrico en ambos sexos



En la tabla 23, se observa la distribución de la muestra, en cada sexo, así como el tamaño muestral de cada cuartil teniendo en cuenta los correspondientes puntos de corte para cada sexo.

Tabla 22. Cuartiles para la distribución de ácido úrico (mg/dl)

Percentil	Total	Varones	Mujeres
25	4,20	4,90	3,80
50	5,10	5,80	4,60
75	6,20	6,80	5,40

Tabla 23. Distribución de la muestra, por sexos, en los cuartiles

	Varones			Mujeres			Total	
	Uricemia	N	%	Uricemia	n	%	N	%
Cuartil 1	**<4,9**	736	23,1%	**<3,8**	873	23,3%	1609	23,2%
Cuartil 2	**4,9-5,8**	828	26,0%	**3,8-4,6**	993	26,6%	1821	26,3%
Cuartil 3	**5,8-6,8**	819	25,7%	**4,6-5,4**	878	23,5%	1697	24,5%
Cuartil 4	**>6,8**	805	25,3%	**>5,4**	995	26,6%	1800	26,0%

4.3.1. Características clínico-epidemiológicas para los cuartiles de ácido úrico

En la Tabla 24 se muestran las características sociodemográficas de los pacientes de cada cuartil. Se observa que la edad aumenta progresivamente desde el cuartil inferior (55,91 [14,94]) al cuartil superior (62,15 [13,55]), p<0,001.

En cuanto al resto de características sociodemográficas, no se llegaron a observar diferencias en cuanto a etnia(p=0,656), hábitat (p=0,986), nivel de estudios (p=0,124), nivel de renta (p=0,935) o situación laboral (p=0,138).

En el análisis por sexos, se observa el mismo incremento de edad por cuartil en ambos sexos. Respecto al resto de las variables socio-demográficas la única diferencia observada fue menor tasa de trabajo activo en varones del Q1, frente al cuartil superior (p=0,020), Tablas 25 y 26.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Tabla 24. Características sociodemográficas de los pacientes en cada cuartil

	Q1		Q2		Q3		Q4		p						
	1609		1821		1697		1800								
	N	Media [DE]	N	Media [DE]	N	Media [DE]	N	Media [DE]		Q1vsQ2	Q1vsQ3	Q1vsQ4	Q2vsQ3	Q2vsQ4	Q3vsQ4
Edad (años)	1609	55,91 [14,94]	1821	56,91 [15,06]	1697	59,55 [14,14]	1800	62,15 [13,55]	<0,001	0,738	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	N	%	N	%	N	%	N	%							
Sexo femenino	873	54,3%	993	54,5%	878	51,7%	995	55,3%	0,136						
Etnia															
Blanca	1545	96,0%	1747	95,9%	1641	96,7%	1745	96,9%	0,656						
Negra	4	0,2%	7	0,4%	7	0,4%	12	0,7%							
Hispana	49	3,0%	55	3,0%	41	2,4%	34	1,9%							
Asiática	2	0,1%	1	0,1%	1	0,1%	3	0,2%							
Berebere	9	0,6%	11	0,6%	7	0,4%	6	0,3%							
Hábitat															
Urbano	947	58,9%	1056	58,0%	999	58,9%	1059	58,8%	0,986						
Semiurbano	342	21,3%	398	21,9%	353	20,8%	381	21,2%							
Rural	319	19,8%	367	20,2%	344	20,3%	360	20,0%							
Nivel de estudios															
Sin estudios	116	7,2%	126	6,9%	160	9,4%	225	12,5%	0,124						
Estudios Primarios	863	53,6%	1014	55,7%	931	54,9%	1006	55,9%							
Estudios Superiores	377	23,4%	430	23,6%	376	22,2%	378	21,0%							
Estudios Universitarios	253	15,7%	251	13,8%	230	13,6%	191	10,6%							
Situación laboral															
Trabaja	739	46,0%	810	44,6%	718	42,5%	647	36,0%	0,138						
En paro	141	8,8%	160	8,8%	143	8,5%	125	7,0%							
Jubilado	493	30,7%	609	33,6%	617	36,5%	766	42,7%							
Estudiante	23	1,4%	29	1,6%	15	,9%	9	,5%							
Tareas domésticas	209	13,0%	207	11,4%	197	11,7%	248	13,8%							

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Nivel de renta																
Renta anual menor de 18.000€	664	41,3%	744	40,9%	719	42,4%	793	44,1%	0,935							
Renta anual entre 18.000€ y 100.000€	927	57,6%	1057	58,0%	953	56,2%	983	54,6%								
Renta anual mayor a 100.000€	18	1,1%	20	1,1%	25	1,5%	24	1,3%								

Las variables cuantitativas se presentan: media [DE]; las variables cualitativas se presentan: %.

Tabla 25. Características sociodemográficas de los varones en cada cuartil

	Q1		**Q2**		**Q3**		**Q4**		**P**	**p (post-hoc)**					
N	736		828		819		805								
	N	**Media [DE]**	**N**	**Parámetro**	**N**	**Parámetro**	**N**	**Parámetro**		**Q1vsQ2**	**Q1vsQ3**	**Q1vsQ4**	**Q2vsQ3**	**Q2vsQ4**	**Q3vsQ4**
Edad (años)	736	58,89 [14,58]	828	58,56 [14,36]	819	59,88 [13,69]	805	60,66 [13,59]	0,011	1,000	1,014	0,084	0,342	0,012	1,000
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**							
Etnia															
Blanca	710	96,5	796	96,1	793	96,8	785	97,5	0,271						
Negra	1	0,1	4	0,5	3	0,4	7	0,9							
Hispana	18	2,4	23	2,8	18	2,2	11	1,4							
Asiática	1	0,1	0	0,0	1	0,1	1	0,1							
Berebere	6	0,8	5	0,6	4	0,5	1	0,1							
Hábitat															
Urbano	431	58,6	487	58,8	489	59,8	496	61,6	0,502						
Semiurbano	155	21,1	157	19,0	172	21,0	157	19,5							
Rural	150	20,4	184	22,2	157	19,2	152	18,9							

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Nivel de estudios															
Sin estudios	54	7,3	53	6,4	56	6,8	66	8,2	0,347						
Estudios Primarios	407	55,3	475	57,4	440	53,7	423	52,5							
Estudios Superiores	166	22,6	196	23,7	196	23,9	195	24,2							
Estudios Universitarios	109	14,8	104	12,6	127	15,5	121	15,0							
Situación laboral															
Trabaja	322	43,9	374	45,3	372	45,8	365	45,5	0,027	1,000	0,594	0,024	1,188	0,138	1,000
En paro	63	8,6	65	7,9	69	8,5	56	7,0							
Jubilado	334	45,5	373	45,2	364	44,8	379	47,3							
Estudiante	10	1,4	12	1,5	7	0,9	2	0,2							
Tareas domésticas	5	0,7	2	0,2	1	0,1	0	0,0							
Nivel de renta															
Renta anual menor de 18.000€	281	38,2	321	38,8	289	35,3	304	37,8	0,363						
Renta anual entre 18.000€ y 100.000€	448	60,9	498	60,1	514	62,8	489	60,7							

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Renta anual mayor a 100.000€	7	1,0	9	1,1	16	2,0	12	1,5								

Tabla 26. Características sociodemográficas de mujeres en cada cuartil

	Q1		Q2		Q3		Q4		p	p (post-hoc)					
N	873		993		878		995								
	N	**Media [DE]**	**N**	**Media [DE]**	**N**	**Media [DE]**	**N**	**Media [DE]**		**Q1vsQ2**	**Q1vsQ3**	**Q1vsQ4**	**Q2vsQ3**	**Q2vsQ4**	**Q3vsQ4**
Edad (años)	873	53,39 [14,77]	993	55,53 [15,49]	878	59,25 [14,54]	995	63,36 [13,41]	<0,001	0,010	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**							
Etnia															
Blanca	835	95,6	951	95,8	848	96,6	960	96,5	0,903						
Negra	3	0,3	3	0,3	4	0,5	5	0,5							
Hispana	31	3,6	32	3,2	23	2,6	23	2,3							
Asiática	1	0,1	1	0,1	0	0,0	2	0,2							
Berebere	3	0,3	6	0,6	3	0,3	5	0,5							
Hábitat															
Urbano	516	59,2	569	57,3	510	58,1	563	56,6	0,386						
Semiurbano	187	21,4	241	24,3	181	20,6	224	22,5							
Rural	169	19,4	183	18,4	187	21,3	208	20,9							
Nivel de estudios															

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Sin estudios	62	7,1	73	7,4	104	11,8	159	16,0	0,063						
Estudios Primarios	456	52,2	539	54,3	491	55,9	583	58,6							
Estudios Superiores	211	24,2	234	23,6	180	20,5	183	18,4							
Estudios Universitarios	144	16,5	147	14,8	103	11,7	70	7,0							
Situación laboral															
Trabaja	417	47,9	436	44,1	346	39,5	282	28,4	0,181						
En paro	78	9,0	95	9,6	74	8,4	69	6,9							
Jubilado	159	18,3	236	23,9	253	28,8	387	39,0							
Estudiante	13	1,5	17	1,7	8	0,9	7	0,7							
Tareas domésticas	204	23,4	205	20,7	196	22,3	248	25,0							
Nivel de renta															
Renta anual menor de 18.000€	383	43,9	423	42,6	430	49,0	489	49,1	0,702						
Renta anual entre 18.000€ y 100.000€	479	54,9	559	56,3	439	50,0	494	49,6							
Renta anual mayor a 100.000€	11	1,3	11	1,1	9	1,0	12	1,2							

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Las variables de la exploración física, Tabla 27, que incluyen el peso (p<0,001), talla (p=0,009), el IMC (p<0,001), el perímetro de cintura (p<0,001), presión arterial sistólica (p<0,001), PAD (p<0,001), la presión de pulso (p<0,001) y frecuencia cardíaca (p=0,002) aumentan progresivamente desde el cuartil inferior al superior.

Igualmente, los parámetros analíticos como la glucemia basal (p<0,001), LDL colesterol (p<0,001) y triglicéridos (p<0,001) fueron progresivamente mayores hacia el cuartil superior, mientras que parámetros como el HDL colesterol (p<0,001) y el FGe (p<0,001) fueron progresivamente inferiores.

El análisis por sexos confirma esta tendencia creciente en los valores de la exploración física como de los análisis de sangre, a lo largo de los cuartiles. Sin embargo, como se puede comprobar en las Tablas 28 y 29, no en todas las variables crece progresivamente de la misma forma.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 27. Parámetros clínicos y analíticos de los pacientes en cada cuartil

	Q1		Q2		Q3		Q4		p	p (post-hoc)					
	1609		1821		1697		1800								
	N	Media [DE]	N	Media [DE]	N	Media [DE]	N	Media [DE]		Q1vsQ2	Q1vsQ3	Q1vsQ4	Q2vsQ3	Q2vsQ4	Q3vsQ4
Peso (Kg)	1609	72,11 (14,50)	1821	75,03 (15,4)	1697	78,41 (15,53)	1800	81,67 (16,52)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Talla (m)	1609	1,64 (0,09)	1821	1,64 (0,09)	1697	1,64 (0,09)	1800	1,64 (0,1)	0,009	0,948	0,018	0,024	0,696	1,000	0,852
IMC (Kg/m2)	1609	26,78 (4,74)	1821	27,75 (4,82)	1697	29,02 (5,04)	1800	30,39 (5,26)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Perímetro cintura (cm)	1599	92,21 (14,49)	1808	94,52 (14,68)	1684	97,91 (13,69)	1779	101,46 (13,96)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Presión sistólica (mmHg)	1609	126 (16,72)	1821	127,64 (15,34)	1697	130,29 (15,17)	1800	132,59 (15,39)	<0,001	0,090	<0,001	<0,001	0,002	0,006	<0,001
Presión diastólica (mmHg)	1609	75,26 (10,01)	1821	76,41 (9,89)	1697	77,42 (9,85)	1800	77,79 (10,23)	<0,001	0,012	<0,001	<0,001	0,030	0,486	<0,001
Presión de Pulso (mmHg)	1609	50,74 (13,28)	1821	51,23 (12,22)	1697	52,87 (12,36)	1800	54,80 (13,41)	<0,001	1,000	0,162	<0,001	0,180	0,036	<0,001
Frecuencia cardiaca (lpm)	1609	72,91 (10,50)	1821	72,86 (10,55)	1697	73,10 (11,05)	1800	73,96 (10,85)	0,002	1,000	1,000	0,012	1,000	0,042	0,006
Glucemia basal (mg/dl)	1609	101,72 (32,87)	1821	99,60 (26,72)	1697	102,01 (26,59)	1800	106,53 (27,75)	<0,001	0,048	1,000	0,378	0,906	0,001	<0,001
HbA1c (%)	321	7,18 (1,37)	307	6,98 (1,19)	328	6,91 (1,17)	437	6,97 (1,08)	0,064						

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Colesterol total (mg/dl)	1609	190,53 (38,38)	1821	194,28 (39,88)	1697	196,31 (39,76)	1800	199,44 (40,48)	<0,001	0,030	<0,001	<0,001	0,696	0,042	<0,001
Colesterol HDL (mg/dl)	1515	57,43 (16,63)	1738	56,07 (15,38)	1626	54,78 (14,57)	1737	51,97 (14,32)	<0,001	0,096	<0,001	<0,001	0,078	<0,001	<0,001
Colesterol NoHDL (mg/dl)	1515	133,27 (36,63)	1738	138,94 (38,69)	1626	141,85 (38,16)	1737	148,15 (39,28)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,120	<0,001	<0,001
Colesterol LDL (mg/dl)	1515	112,33 (33,59)	1738	117,16 (35,45)	1626	118,22 (35,21)	1737	121,23 (35,92)	<0,001	<0,001	<0,001	0,000	1,000	0,018	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	1609	111,38 (96,67)	1821	114,41 (72,50)	1697	124,89 (67,75)	1800	146 (87,79)	<0,001	1,000	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Creatinina (mg/dl)	1609	0,82 (0,49)	1819	0,85 (0,50)	1696	0,87 (0,42)	1798	0,95 (0,49)	<0,001	0,720	0,060	<0,001	1,000	<0,001	<0,001
Filtrado glomerular (ml/min)	1609	94,18 (18,56)	1819	91,22 (18,68)	1696	87,22 (18,29)	1798	79,39 (20,92)	< 0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Los niveles de significación están ajustados por edad

Tabla 28. Parámetros clínicos y analíticos de los varones en cada cuartil

	Q1		**Q2**		**Q3**		**Q4**		**p**	**p (post-hoc)**					
N	736		828		819		805								
	N	**Media [DE]**	**N**	**Media [DE]**	**N**	**Media [DE]**	**N**	**Media [DE]**		**Q1vsQ2**	**Q1vsQ3**	**Q1vsQ4**	**Q2vsQ3**	**Q2vsQ4**	**Q3vsQ4**
Peso (Kg)	736	79,75 [12,76]	828	82,85 [13,94]	819	85,02 [14,48]	805	88,62 [14,76]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,005	<0,001	<0,001
Talla (m)	736	1,70 [0,08]	828	1,71 [0,08]	819	1,71 [0,08]	805	1,71 [0,08]	<0,001	0,055	0,001	<0,001	1,145	0,042	0,480
IMC (Kg/m2)	736	27,77 [4,23]	828	28,50 [4,51]	819	29,18 [4,47]	805	30,26 [4,42]	<0,001	0,005	<0,001	<0,001	0,020	<0,001	<0,001

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Perímetro cintura (cm)	734	98,24 [12,86]	821	99,79 [13,55]	809	101,38 [12,58]	794	104,60 [12,78]	<0,001	0,060	<0,001	<0,001	0,200	<0,001	<0,001
Presión sistólica (mmHg)	736	131,16 [15,98]	828	130,39 [14,67]	819	132,08 [13,97]	805	133,69 [15,31]	0,001	1,000	1,000	0,025	0,195	<0,001	0,165
Presión diastólica (mmHg)	736	77,14 [9,87]	828	77,59 [9,64]	819	78,46 [9,59]	805	79,11 [10,54]	<0,001	1,000	0,025	0,000	0,250	0,006	0,630
Presión de Pulso (mmHg)	736	54,02 [12,95]	828	52,81 [11,83]	819	53,61 [11,76]	805	54,58 [13,37]	0,122						
Frecuencia cardiaca (lpm)	736	71,97 [10,84]	828	71,54 [10,86]	819	71,78 [11,26]	805	73,02 [11,62]	0,04	1,000	1,000	0,320	1,000	0,048	0,115
Glucemia basal (mg/dl)	736	109,06 [35,05]	828	104,97 [31,03]	819	105,87 [28,72]	805	105,52 [24,60]	0,015	0,080	0,125	0,025	1,000	1,000	1,000
HbA1c (%)	216	7,07 [1,27]	188	7,01 [1,30]	188	6,89 [1,14]	186	6,87 [1,11]	0,59						
Colesterol total (mg/dl)	736	182,81 [38,98]	828	188,35 [40,61]	819	190,85 [39,82]	805	194,97 [41,04]	<0,001	0,035	<0,001	<0,001	0,590	0,001	0,105
Colesterol HDL (mg/dl)	694	49,93 [13,63]	796	50,21 [12,52]	787	50,03 [13,49]	776	47,53 [12,73]	<0,001	1,000	1,000	0,002	1,000	<0,001	0,001
Colesterol NoHDL (mg/dl)	694	133,14 [38,39]	796	138,66 [39,04]	787	141,19 [39,83]	776	148,05 [40,24]	<0,001	0,035	<0,001	<0,001	0,435	<0,001	0,002
Colesterol LDL (mg/dl)	694	109,48 [34,68]	796	115,00 [35,81]	787	116,17 [36,02]	776	119,91 [36,33]	<0,001	0,015	<0,001	<0,001	1,000	0,006	0,135
Triglicéridos (mg/dl)	736	129,61 [122,63]	828	127,27 [86,17]	819	134,82 [78,95]	805	154,97 [98,17]	<0,001	1,000	1,000	<0,001	0,270	<0,001	<0,001
Creatinina (mg/dl)	736	0,91 [0,34]	826	0,96 [0,47]	819	0,97 [0,37]	804	1,06 [0,49]	<0,001	0,055	0,002	<0,001	1,000	<0,001	<0,001

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Filtrado glomerular (ml/min/1,73m^2)	736	91,64 [18,62]	826	89,24 [18,61]	819	86,41 [18,56]	804	80,63 [20,06]	<0,001	0,002	0,000	<0,001	0,070	<0,001	<0,001

Tabla 29. Parámetros clínicos y analíticos de las mujeres en cada cuartil

	Q1		**Q2**		**Q3**		**Q4**		**p**	**p (post-hoc)**					
N	873		993		878		995								
	N	**Media [DE]**	**N**	**Media [DE]**	**N**	**Media [DE]**	**N**	**Media [DE]**		**Q1vsQ2**	**Q1vsQ3**	**Q1vsQ4**	**Q2vsQ3**	**Q2vsQ4**	**Q3vsQ4**
Peso (Kg)	873	65,66 [12,63]	993	68,51 [12,84]	878	72,26 [13,86]	995	76,04 [15,72]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Talla (m)	873	1,59 [0,07]	993	1,59 [0,07]	878	1,58 [0,07]	995	1,58 [0,07]	0,733						
IMC (Kg/m2)	873	25,94 [4,98]	993	27,13 [4,98]	878	28,87 [5,51]	995	30,51 [5,85]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Perímetro cintura (cm)	865	87,10 [13,82]	987	90,13 [14,14]	875	94,71 [13,90]	985	98,94 [14,36]	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Presión sistólica (mmHg)	873	121,65 [16,10]	993	125,35 [15,51]	878	128,63 [16,04]	995	131,70 [15,40]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,055	<0,001	0,060
Presión diastólica (mmHg)	873	73,68 [9,85]	993	75,43 [10]	878	76,45 [10]	995	76,73 [9,84]	<0,001	0,005	<0,001	<0,001	0,525	0,036	1,000
Presión de Pulso (mmHg)	873	47,97 [12,92]	993	49,92 [12,38]	878	52,18 [12,86]	995	54,98 [13,44]	<0,001	0,140	0,002	<0,001	0,370	<0,001	0,100
Frecuencia cardiaca (lpm)	873	73,70 [10,14]	993	73,96 [10,16]	878	74,34 [10,71]	995	74,72 [10,13]	0,039	1,000	0,510	0,070	1,000	0,234	1,000
Glucemia basal (mg/dl)	873	95,54 [29,54]	993	95,12 [21,51]	878	98,40 [23,90]	995	107,35 [30,04]	<0,001	1,000	1,000	<0,001	0,370	<0,001	<0,001

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

HbA1c (%)	105	7,42 [1,53]	119	6,93 [0,99]	140	6,92 [1,21]	251	7,04 [1,05]	0,007	0,005	0,017	0,006	0,739	0,004	0,322
Colesterol total (mg/dl)	873	197,04 [36,65]	993	199,23 [38,59]	878	201,41 [39,04]	995	203,05 [39,68]	0,233						
Colesterol HDL (mg/dl)	821	63,77 [16,30]	942	61,02 [15,83]	839	59,23 [14,14]	961	55,55 [14,53]	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	0,055	<0,001	<0,001
Colesterol NoHDL (mg/dl)	821	133,38 [35,09]	942	139,18 [38,42]	839	142,47 [36,54]	961	148,23 [38,51]	<0,001	0,020	<0,001	<0,001	0,935	<0,001	0,010
Colesterol LDL (mg/dl)	821	114,73 [32,46]	942	118,99 [35,21]	839	120,14 [34,33]	961	122,30 [35,57]	0,001	0,105	0,070	<0,001	1,000	0,294	0,890
Triglicéridos (mg/dl)	873	96,02 [63,57]	993	103,68 [56,56]	878	115,63 [53,71]	995	138,73 [77,70]	<0,001	0,100	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Creatinina (mg/dl)	873	0,74 [0,57]	993	0,75 [0,51]	877	0,77 [0,43]	994	0,86 [0,48]	<0,001	1,000	1,000	0,005	1,000	<0,001	0,001
Filtrado glomerular (ml/min/1,73m^2)	873	96,32 [18,25]	993	92,87 [18,59]	877	87,98 [18]	994	78,39 [21,55]	<0,001	0,030	<0,001	<0,001	0,010	<0,001	<0,001

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.3.2. Factores de riesgo cardiovascular para los cuartiles de ácido úrico

La prevalencia de los FRCV fue progresivamente mayor a lo largo de los cuartiles, con excepción del tabaquismo que mostró un descenso progresivo sin llegar a ser estadísticamente significativo (p=0,565), Tabla 30. El FRCV más frecuente en los pacientes del cuartil superior fue la obesidad abdominal (71,6%) mientras que en el cuartil inferior fue la dislipemia (44,8%). La presencia de antecedentes familiar de ECV precoz fue progresivamente mayor en los cuartiles, pero sin alcanzar significación estadística (p=0,287).

El análisis por sexos, Tablas 31 y 32, muestra similares resultados con la diferencia de que en varones la prevalencia de la dislipemia fue similar a lo largo de los cuartiles

Se observó un grado de control similar de la HTA en los cuatro cuartiles (57,7%, 58,2%, 59,9% y 58,3%; p=0,832), mientras que el control de la dislipemia fue mejor en el cuartil inferior empeorando progresivamente hacia cuartiles superiores (30,6%, 30,4%, 26,5%, 24,2%; p=0,002). Inversamente, el control de la diabetes mejoró hacia cuartiles superiores (62,9%, 72,3%, 75,9%, 73,5%, p=0,039). Por otro lado, el grado de control de los tres FRCV analizados en conjunto fue similar en los cuatro cuartiles (16,6%, 13,3%, 16,2% y 14,2%; p=0,374).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 30. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes en cada cuartil

Cuartil	Q1		Q2		Q3		Q4		p	p (post-hoc)					
N	1609		1821		1697		1800								
	N	%	N	%	N	%	N	%		Q1vsQ2	Q1vsQ3	Q1vsQ4	Q2vsQ3	Q2vsQ4	Q3vsQ4
Obesidad abdominal	677	42,3%	917	50,7%	998	59,3%	1273	71,6%	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Hipertensión arterial	611	38,0%	740	40,6%	860	50,8%	1164	64,7%	<0,001	1,000	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Dislipemia	721	44,8%	867	47,6%	894	52,7%	1054	58,6%	0,001	1,000	0,276	0,001	1,000	0,360	0,012
Síndrome metabólico	446	29,6%	566	32,8%	707	43,8%	999	58,2%	<0,001	0,972	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Obesidad por IMC	369	22,9%	506	27,8%	627	36,9%	877	48,7%	<0,001	0,018	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Sedentarismo	422	26,2%	486	26,7%	493	29,1%	624	34,7%	<0,001	1,000	1,000	<0,001	1,000	0,002	<0,001
Diabetes mellitus	321	20,0%	307	16,9%	328	19,3%	441	24,5%	0,002	0,024	0,090	1,000	1,000	0,108	0,012
Tabaquismo	312	19,5%	329	18,1%	291	17,2%	268	14,9%	0,565						

Tabla 31. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular de los varones en cada cuartil

	Q1		Q2		Q3		Q4		p	p (post-hoc)					
N	736		828		819		805								
	N	%	N	%	N	%	N	%		Q1vsQ2	Q1vsQ3	Q1vsQ4	Q2vsQ3	Q2vsQ4	Q3vsQ4
Obesidad abdominal	285	38,8	480	58,5	426	52,7	322	40,6	<0,001	1,000	0,010	<0,001	0,215	<0,001	<0,001
Hipertensión arterial	382	51,9	393	47,5	450	55,1	501	62,2	<0,001	0,42	1,000	0,005	0,055	<0,001	0,04

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Dislipemia	385	52,3	441	53,3	458	56,1	467	58,0	0,354						
Síndrome metabólico	272	39,3	297	37,6	359	46,1	417	54,5	<0,001	1,000	0,095	<0,001	0,015	<0,001	0,005
Obesidad por IMC	215	29,2	261	31,5	309	37,7	380	47,2	<0,001	1,000	0,005	<0,001	0,065	<0,001	0,001
Sedentarismo	175	23,8	206	24,9	201	24,5	246	30,6	0,012	1,000	1,000	0,02	1,000	0,080	0,035
Diabetes mellitus	216	29,3	188	22,7	188	23,0	189	23,5	0,002	0,015	0,005	0,005	1,000	1,000	1,000
Tabaquismo	148	20,2	171	20,7	169	20,7	147	18,3	0,264						

Tabla 32. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular de las mujeres en cada cuartil

	Q1		**Q2**		**Q3**		**Q4**		**p**	**p (post-hoc)**					
N	873		993		878		995								
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**		**Q1vsQ2**	**Q1vsQ3**	**Q1vsQ4**	**Q2vsQ3**	**Q2vsQ4**	**Q3vsQ4**
Obesidad abdominal	392	45,3	576	58,4	615	70,3	801	81,3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Hipertensión arterial	229	26,3	347	34,9	410	46,7	663	66,6	<0,001	0,015	<0,001	<0,001	0,015	<0,001	<0,001
Dislipemia	336	38,5	426	42,9	436	49,7	587	59,0	0,024	1,000	1,000	0,036	1,000	0,072	0,450
Síndrome metabólico	174	21,4	269	28,7	348	41,6	582	61,1	<0,001	0,048	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Obesidad por IMC	154	17,6	245	24,7	318	36,2	497	49,9	<0,001	0,005	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Sedentarismo	247	28,3	280	28,2	292	33,3	378	38,0	<0,001	1,000	1,000	0,012	0,084	<0,001	1,134
Diabetes mellitus	105	12,0	119	12,0	140	15,9	252	25,3	<0,001	1,000	1,000	0,001	1,000	<0,001	0,002

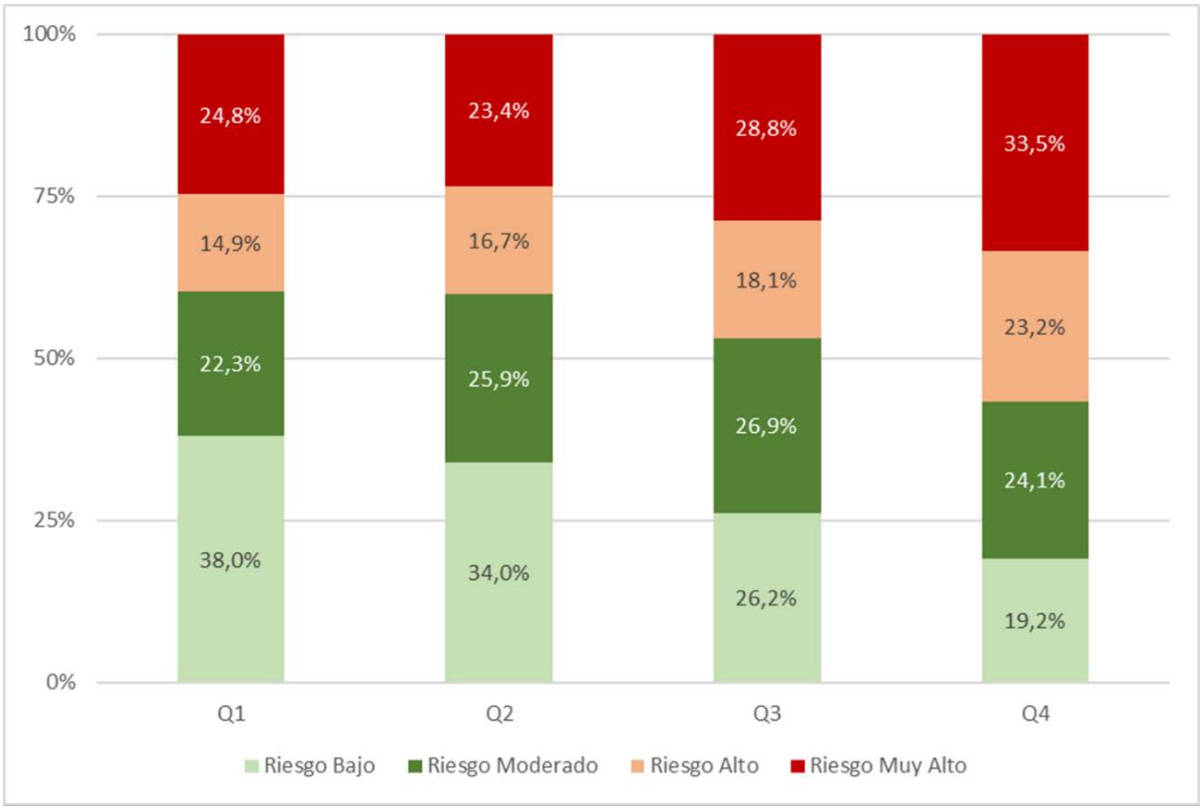
USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabaquismo	164	18,9	158	16,0	122	13,9	121	12,2	0,478						

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

La estimación del RCV por SCORE mostró que los pacientes del cuartil inferior mayoritariamente son de bajo RCV (38,0%) y los del cuartil superior son de alto (23,2%) o muy alto RCV (33,5%), p<0,001, Figura 15.

Figura 15. Riesgo cardiovascular estimado por SCORE en cada cuartil

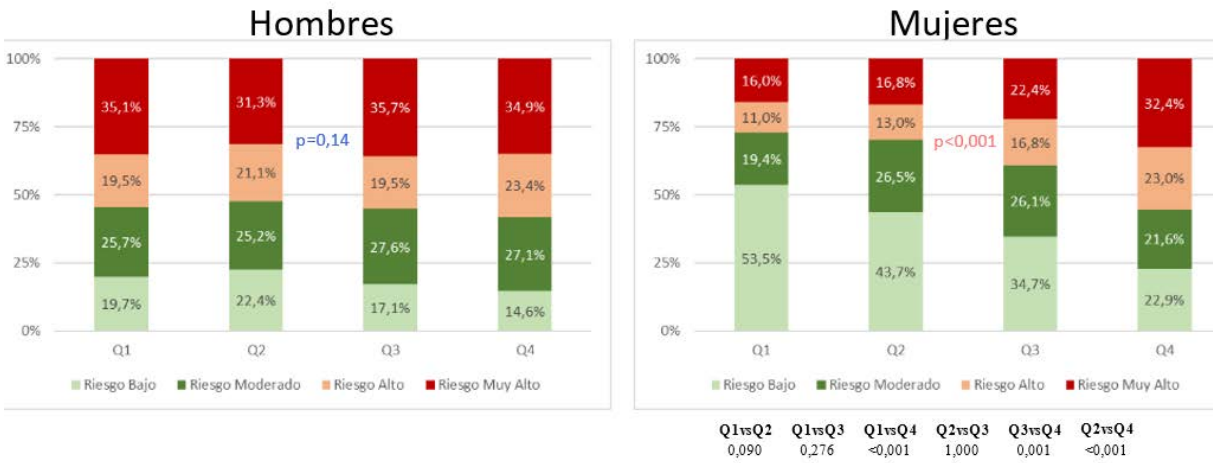


Q1vsQ2	Q1vsQ3	Q1vsQ4	Q2vsQ3	Q2vsQ4	Q3vsQ4
0,480	0,132	<0,001	0,936	0,030	<0,001

El análisis por sexos mostró que en varones no había diferencias en el riesgo estimado (p=0,140) y en mujeres se observaron diferencias entre el cuartil superior (Q4) con el Q3 (p=0,001) y Q1 (p<0,001), Figura 16.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 16. Riesgo cardiovascular estimado por SCORE en ambos sexos en cada cuartil



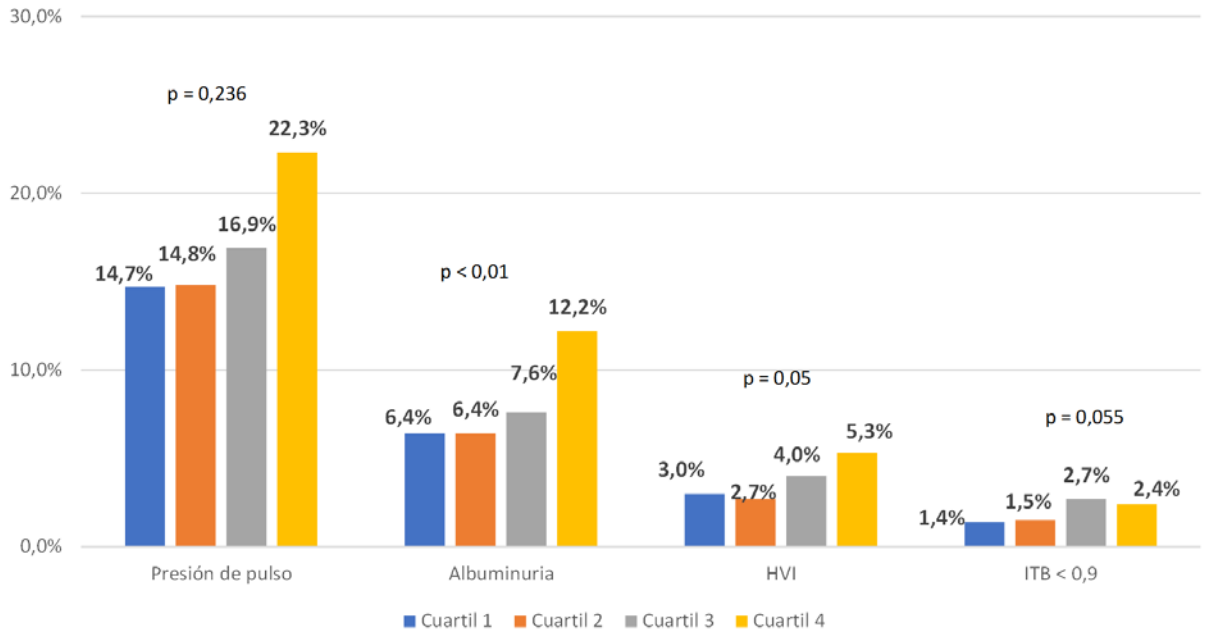
4.3.3. Lesión de órganos subclínica mediada por HTA según cuartiles de ácido úrico.

La presencia de alguna LOS aumenta progresivamente desde los cuartiles inferiores (22,4% y 22,2%, respectivamente) hacia niveles más elevados de uricemia (26,9% y 33,4%, respectivamente), p=0,02. Por sexos, en mujeres presentó una distribución similar (0,021), pero en varones no se confirmaron (p=0,07), Figura 17.

La LOS más frecuente, en todos los cuartiles, fue la presión de pulso con una prevalencia progresivamente creciente (14,7%, 14,8%, 16,9% y 22,3% respectivamente), pero que no alcanzó diferencias estadísticamente significativas (p=0,236). La albuminuria (6,4%, 6,4%, 7,6% y 12,2% respectivamente, p<0,01) y la HVI (3%, 2,7%, 4% y 5,3% respectivamente, p = 0,05) mostraron un incremento progresivo a lo largo de los cuartiles, Figura 17; con una distribución similar en ambos sexos.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 17. Frecuencia de las diferentes LOMH en pacientes de la muestra, en función del cuartil

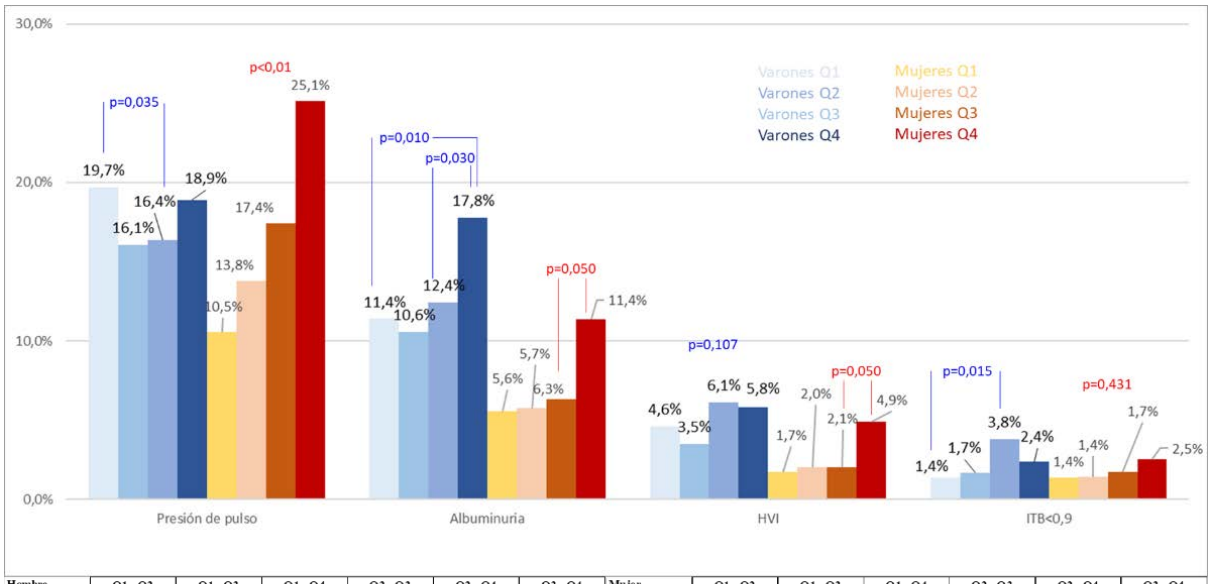


	Q1vsQ2	Q1vsQ3	Q1vsQ4	Q2vsQ3	Q3vsQ4	Q2vsQ4
Presión de pulso						
Albuminuria	1,000	1,000	<0,001	1,000	0,001	<0,001
HVI						
ITB<0,9						

En el análisis por sexos, la presión de pulso >60mmHg y la albuminuria fueron las dos lesiones más frecuentes. Ambas presentaron un incremento progresivo con los cuartiles, aunque la presión de pulso sólo alcanzó significación estadística en mujeres (p=0,053, en varones y p<0,001 en mujeres) y la albuminuria en ambos sexos (p=0,002 en varones, p=0,006 en mujeres). La HVI mostró incremento de su frecuencia a lo largo de los cuartiles solamente en las mujeres (p=0,048), por su parte, el ITB<0,9 fue más frecuente en los cuartiles superiores (Q3 y Q4) en varones (p=0,014), Figura 18.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 18. Frecuencia de las diferentes LOMH por sexos, en función del cuartil



Hombre	Q1vsQ2	Q1vsQ3	Q1vsQ4	Q2vsQ3	Q2vsQ4	Q3vsQ4
Presión de pulso	0,936	0,348	0,042	0,360	1,000	1,000
Albuminuria	0,001	1,000	1,000	0,012	0,001	1,000
HVI						
ITB<0,9	0,475	1,000	0,018	1,000	1,000	0,078

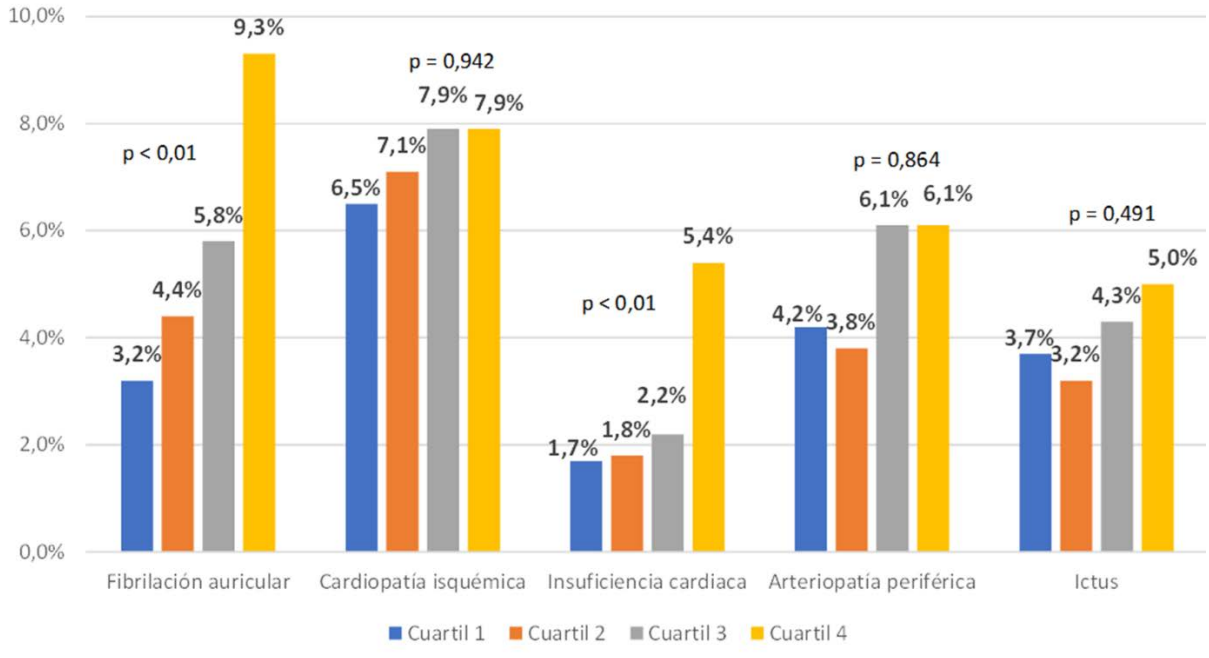
Mujer	Q1vsQ2	Q1vsQ3	Q1vsQ4	Q2vsQ3	Q2vsQ4	Q3vsQ4
Presión de pulso						
Albuminuria	0,003	1,000	1,000	0,072	0,002	0,060
HVI	0,056	1,000	1,000	0,594	0,336	0,060
ITB<0,9						

4.3.4. Enfermedad cardiovascular y renal de los sujetos según cuartiles de ácido úrico

La ECV mostró una tendencia a ser más frecuente en los pacientes de cuartiles superiores (16,3%, 16,4%, 20,9%, 24,8%) pero sin alcanzar significación estadística (p=0,100). Individualmente, todas las ECV mostraron una tendencia a ser más prevalentes en los pacientes del cuartil superior, sin embargo, solamente la FA (p<0,001) y la IC (p<0,001) mostraron diferencias estadísticamente significativas, Figura 19.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 19. Presencia de enfermedad cardiovascular en pacientes de la muestra en función de los cuartiles de ácido úrico

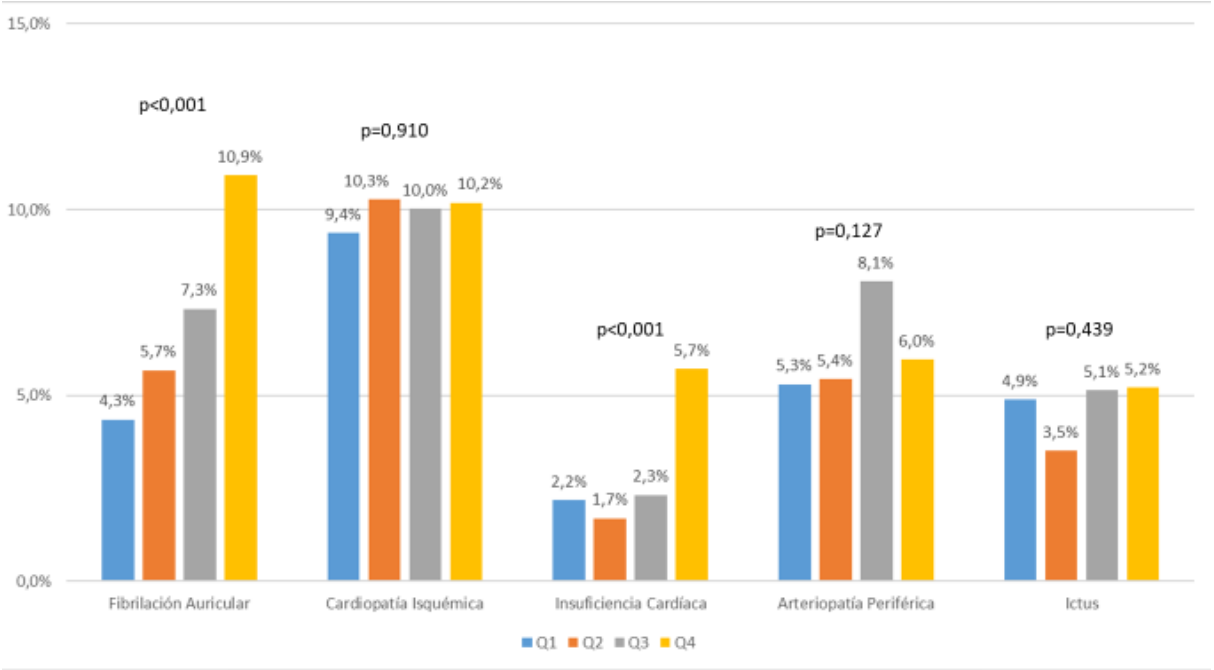


	Q1vsQ2	Q1vsQ3	Q1vsQ4	Q2vsQ3	Q2vsQ4	Q3vsQ4
Fibrilación auricular	0,648	0,090	<0,001	1,000	0,024	0,003
Insuficiencia	1,000	1,000	<0,001	1,000	<0,001	<0,001

En varones, la FA mostró un incremento a lo largo de los cuartiles principalmente entre el Q4 y el Q1 (<0,001), igualmente la IC muestra incremento a lo largo de los cuartiles, mostrando diferencias estadísticamente significativas entre Q4 y los inferiores (p<0,001). No mostraron diferencias estadísticamente significativas ni la cardiopatía isquémica (p=0,910), ni la arteriopatía periférica (p=0,127) ni el ictus (0,439), Figura 20.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 20. Presencia de enfermedad cardiovascular en varones, en función de los cuartiles de ácido úrico

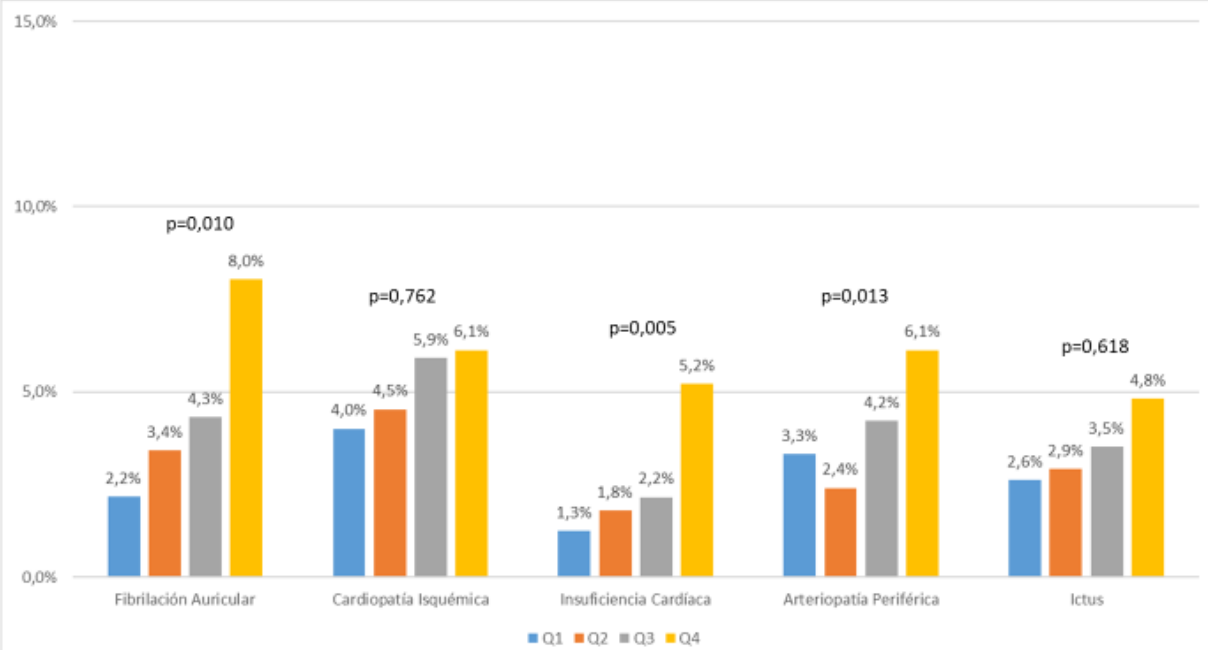


Hombre	Q1vsQ2	Q1vsQ3	Q1vsQ4	Q2vsQ3	Q2vsQ4	Q3vsQ4
Fibrilación Auricular	1,000	0,132	0,000	1,000	0,006	0,120
Cardiopatía Isquémica						
Insuficiencia Cardíaca	1,000	1,000	0,006	1,000	0,000	0,006
Arteriopatía Periférica						
Ictus						

En mujeres, se observaron diferencias estadísticamente significativas para la FA principalmente entre Q4 y Q1 (p=0,020), para la IC entre Q4 y Q3 (p=0,035). Tampoco presentaron diferencias estadísticamente significativas la cardiopatía isquémica (p=0,762), arteriopatía periférica (p=0,013) y el ictus (p=0,618), Figura 21.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 21. Presencia de enfermedad cardiovascular en mujeres, en función de los cuartiles de ácido úrico

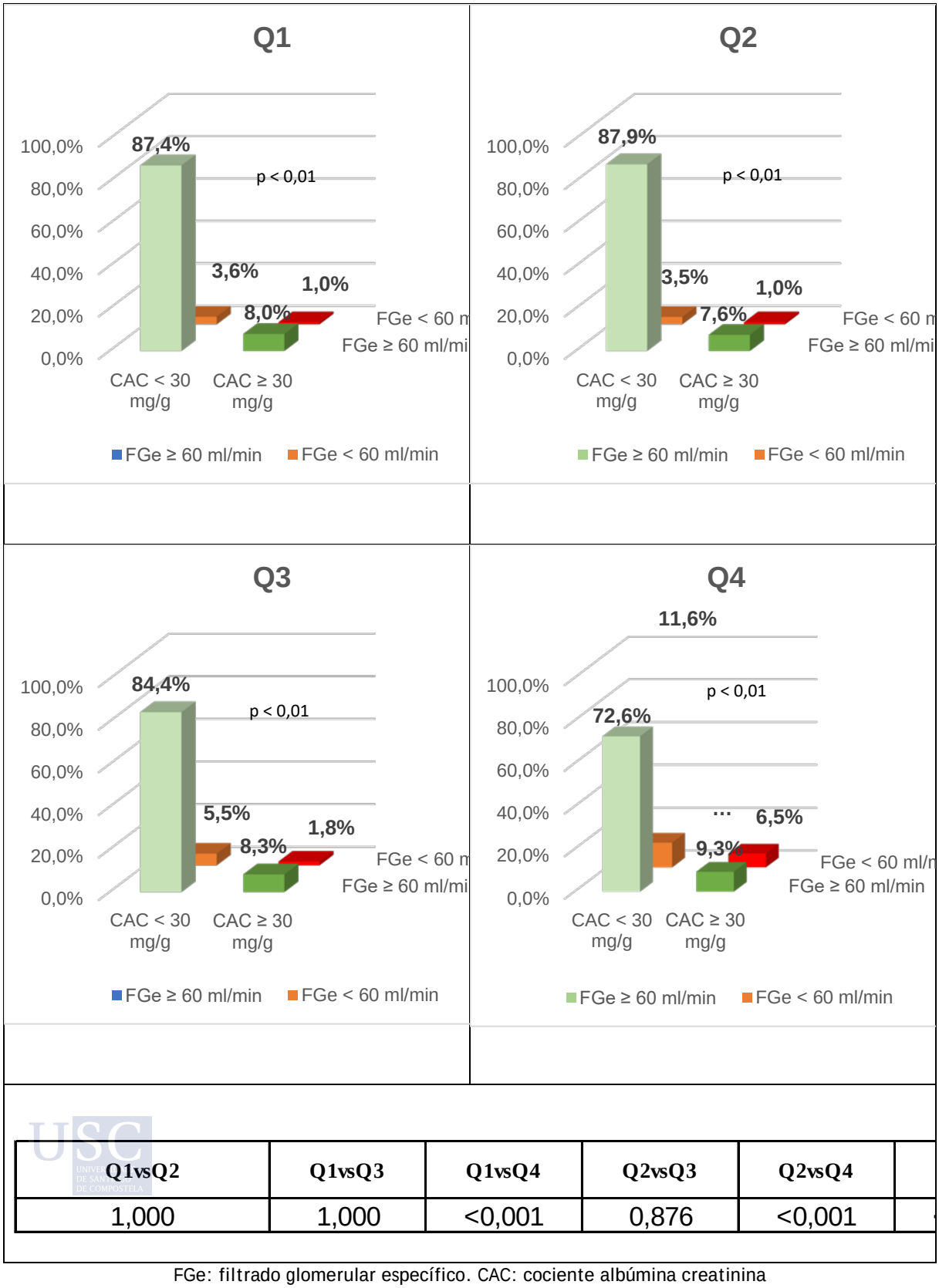


Mujer	Q1vsQ2	Q1vsQ3	Q1vsQ4	Q2vsQ3	Q2vsQ4	Q3vsQ4
Fibrilación Auricular	1,000	0,825	0,020	1,000	0,290	0,120
Cardiopatía Isquémica						
Insuficiencia Cardíaca	1,000	1,000	0,065	1,000	0,115	0,035
Arteriopatía Periférica	0,795	1,000	0,540	0,305	0,005	0,710
Ictus						

En el análisis de la función renal, tanto el FGe patológico (4,0%, 4,5%, 6,5%, 18,1%; p<0,001) como la albuminuria (8,0%, 7,6%, 8,3%, 9,3%; p<0,001) mostraron una mayor prevalencia en los cuartiles superiores. Igualmente, la presentación simultánea o individualmente de ambas lesiones fue más frecuentes en los cuartiles superiores (1,0%, 1,0%, 1,8%, 6,5%; p<0,001), Figura 22.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 22. Presencia de enfermedad renal en los pacientes de la muestra según los cuartiles de ácido úrico (mg/dl)



Q1vsQ2	Q1vsQ3	Q1vsQ4	Q2vsQ3	Q2vsQ4	
1,000	1,000	<0,001	0,876	<0,001	

FGe: filtrado glomerular específico. CAC: cociente albúmina creatinina

En el análisis por sexos, se confirmó esta relación, con un incremento progresivo tanto del deterioro del FGe como el incremento de la albuminuria. Así mismo, la lesión simultánea se presentó con más frecuencia en pacientes del cuartil superior (Q4), Figuras 23 y 24.

Figura 23. Presencia de enfermedad renal en los varones, según los cuartiles de ácido úrico

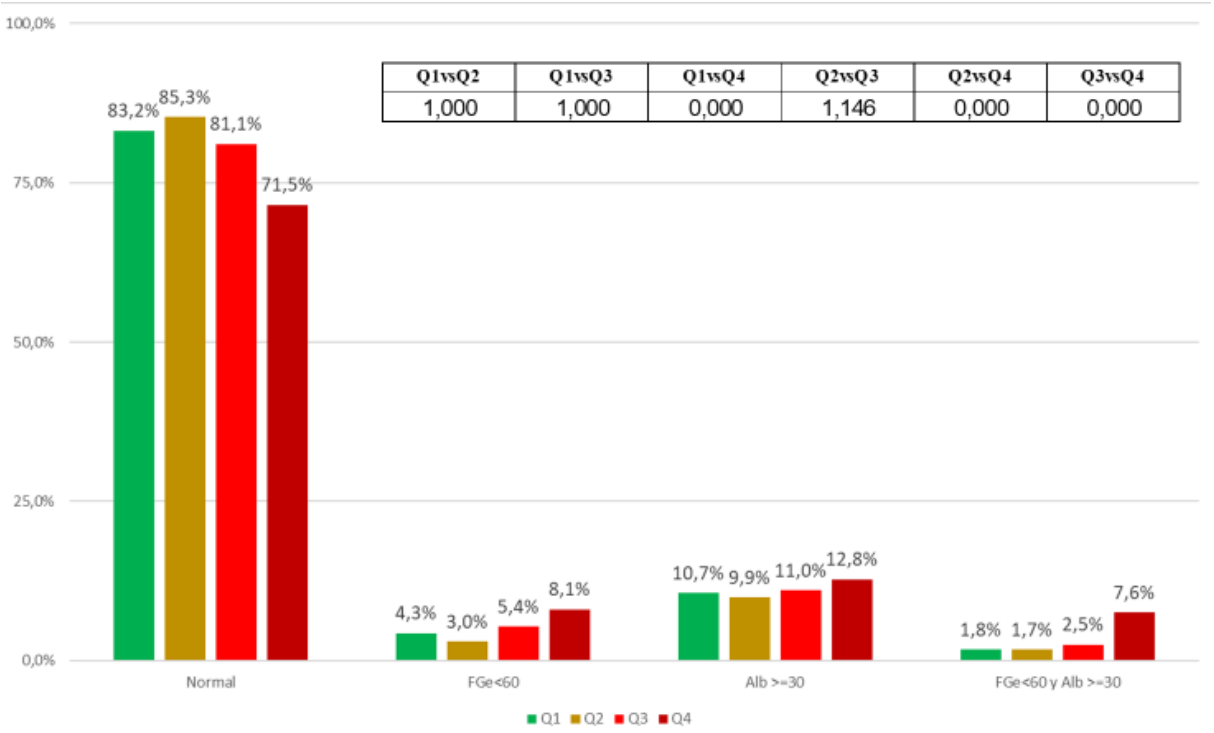
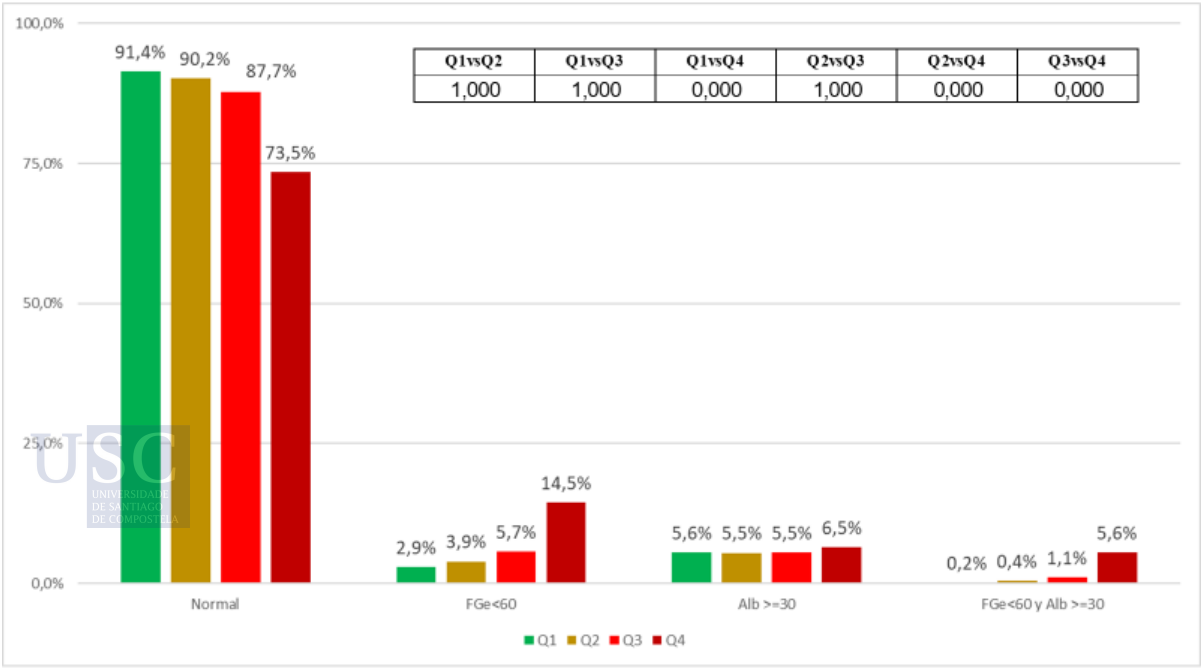


Figura 24. Presencia de enfermedad renal en las mujeres, según los cuartiles de ácido úrico



USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.3.5. Uso de fármacos en los pacientes con hiperuricemia según cuartiles de ácido úrico.

Las recomendaciones higiénico-dietéticas relacionadas con HTA se realizaron con mayor frecuencia en los pacientes en los dos cuartiles inferiores que en los dos cuartiles superiores (23,6%, 25,2%, 30,4%, 40,5%, p<0,001) y fue menos frecuente la ausencia de tratamiento farmacológico frente a la HTA en los pacientes del cuartil superior (7,0%, 6,9%, 6,7%, 4,6%; p<0,001). Igualmente, los pacientes del cuartil superior recibieron más terapia combinada (49,3%, 49%, 54%, 62,5%; p<0,001).

El número de fármacos utilizado para el tratamiento de la diabetes y de la dislipemia no demostró diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes cuartiles (p=0,535 y p=0,103 respectivamente).

En la tabla 33 se muestra los diferentes grupos farmacológicos de antihipertensivos utilizados, observándose un mayor empleo de diuréticos (36,4%) tanto tiazídicos (24,4%), de asa (4,7%) como ahorradores de potasio (2,2%) y de antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) (28,9%) en los pacientes del cuartil superior; mientras que en el cuartil inferior eran más frecuentes los IECA (15,5%).

El análisis por sexos mostró diferente uso de los antihipertensivos. Por un lado, en varones se observó el mismo incremento a lo largo de los cuartiles, siendo mayor en Q4, del uso de ARA-II (27,7%) y diuréticos (31,6%). Respecto a los IECAs no se observaron diferencias entre los cuartiles, Tabla 34. En cambio, en las mujeres, Tabla 35, se observó un incremento en el uso de todos los antihipertensivos a lo largo de los cuartiles, con excepción de los alfa-bloqueantes que nos mostraron diferencias estadísticamente significativas (p=0,477).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 33. Grupos terapéuticos de antihipertensivos en los pacientes de la muestra según cuartiles de ácido úrico

	Q1		Q2		Q3		Q4		p	p (post-hoc)					
N	1609		1821		1697		1800								
	N	%	N	%	N	%	N	%		Q1vsQ2	Q1vsQ3	Q1vsQ4	Q2vsQ3	Q2vsQ4	Q3vsQ4
IECA	250	15,5%	281	15,4%	325	19,2%	424	23,6%	<0,001	1,000	1,000	0,003	0,396	0,114	<0,001
ARA – II	249	15,5%	321	17,6%	375	22,1%	520	28,9%	<0,001	1,000	0,018	<0,001	0,408	0,006	<0,001
Diuréticos	197	12,2%	265	14,6%	392	23,1%	655	36,4%	<0,001	0,774	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Tiazídicos	135	8,4%	192	10,5%	273	16,1%	440	24,4%	<0,001	0,444	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001
de asa	24	1,5%	24	1,3%	45	2,7%	84	4,7%	<0,001	1,000	1,104	0,003	0,186	0,138	<0,001
Ahorradores de K	15	0,9%	10	0,5%	17	1,0%	39	2,2%	0,005	0,870	1,000	0,480	1,000	0,144	0,006
Calcio antagonistas	147	9,1%	164	9,0%	195	11,5%	279	15,5%	<0,001	1,000	1,000	0,006	0,954	0,078	<0,001
Beta bloqueantes	108	6,7%	130	7,1%	160	9,4%	243	13,5%	<0,001	1,000	0,816	<0,001	0,918	0,036	<0,001
Alfa bloqueantes	20	1,2%	18	1,0%	26	1,5%	41	2,3%	0,166						

IECA: inhibidores del enzima convertidor de angiotensina; ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina-II; K: potasio

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 34. Grupos terapéuticos de antihipertensivos en los varones, según cuartiles de ácido úrico

	Q1		Q2			Q3		Q4		p	p (post-hoc)					
N	736		828			819		805								
	N	%	N	%		N	%	N	%		Q1vsQ2	Q1vsQ3	Q1vsQ4	Q2vsQ3	Q2vsQ4	Q3vsQ4
IECA	169	23,0%	164	19,8%		186	22,7%	198	24,6%	0,287						
ARA – II	158	21,5%	172	20,8%		192	23,4%	223	27,7%	0,037	1,000	1,000	0,108	1,000	0,048	0,486
Diuréticos	117	15,9%	138	16,7%		196	23,9%	254	31,6%	<0,001	1,000	0,001	<0,001	0,006	<0,001	0,006
Tiazídicos	78	10,6%	102	12,3%		138	16,8%	169	21,0%	<0,001	1,000	0,006	<0,001	0,138	<0,001	0,312
de asa	16	2,2%	11	1,3%		26	3,2%	28	3,5%	0,054						
Ahorradores de K	9	1,2%	8	1,0%		5	0,6%	16	2,0%	0,102						
Calcio antagonistas	84	11,4%	97	11,7%		114	13,9%	131	16,3%	0,074						
Beta bloqueantes	78	10,6%	68	8,2%		93	11,4%	99	12,3%	0,139						
Alfa bloqueantes	18	2,4%	15	1,8%		19	2,3%	33	4,1%	0,071						

IECA: inhibidores del enzima convertidor de angiotensina; ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina-II; K: potasio

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 35. Grupos terapéuticos de antihipertensivos en las mujeres, según cuartiles de ácido úrico

	Q1		Q2		Q3		Q4		p	p (post-hoc)					
N	736		828		819		805								
	N	%	N	%	N	%	N	%		Q1vsQ2	Q1vsQ3	Q1vsQ4	Q2vsQ3	Q2vsQ4	Q3vsQ4
IECA	81	9,3%	117	11,8%	139	15,8%	226	22,7%	<0,001	1,000	0,120	<0,001	0,804	<0,001	0,048
ARA – II	91	10,4%	149	15,0%	183	20,8%	297	29,8%	<0,001	0,216	0,002	<0,001	0,666	<0,001	0,030
Diuréticos	80	9,2%	127	12,8%	196	22,3%	401	40,3%	<0,001	0,558	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001
Tiazídicos	57	6,5%	90	9,1%	135	15,4%	271	27,2%	<0,001	1,000	<0,001	<0,001	0,024	<0,001	<0,001
de asa	8	,9%	13	1,3%	19	2,2%	56	5,6%	<0,001	1,000	1,000	0,002	1,000	0,002	0,018
Ahorradores de K	6	0,7%	2	0,2%	12	1,4%	23	2,3%	0,005	0,390	1,000	0,912	0,054	0,002	1,000
Calcio antagonistas	63	7,2%	67	6,7%	81	9,2%	148	14,9%	0,002	1,000	1,000	0,072	1,000	0,001	0,036
Beta bloqueantes	30	3,4%	62	6,2%	67	7,6%	144	14,5%	<0,001	0,126	0,126	0,000	1,000	0,001	0,002
Alfa bloqueantes	2	0,2%	3	0,3%	7	0,8%	8	0,8%	0,477						

IECA: inhibidores del enzima convertidor de angiotensina; ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina-II; K: potasio

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La implantación de las recomendaciones higiénico-dietéticas relacionadas con DM fue similar en los cuatro grupos (12,0%, 11,4%, 11,8%, 15,5%, p=0,114). Tanto la ausencia de tratamiento farmacológico (11,2%, 8,1%, 8,8%, 8,8%; p=0,535) como el uso de terapia combinada (52,6%, 50,2%, 50,9%, 45,6%; p=0,535) fue similar en los cuatro grupos de análisis.

El análisis de los grupos farmacológicos de antidiabéticos no mostró diferencias entre los grupos de análisis, excepto la mayor utilización de insulinas en el cuartil superior (5,1%), y de iSGLT2 y glitazonas en el cuartil inferior (2,2% y 0,7%), Tabla 36.

El análisis por sexos mostró que en varones tanto la metformina como los iSGLT2 se utilizaban más en el cuartil inferior (Q1) respecto al superior (Q4), p=0,005 y p<0,001, respectivamente, Tabla 37. En mujeres la metformina se utilizaba más en el cuartil superior (Q4), comparado tanto frente a Q1 (p=0,005), como Q3 (p=0,005), Tabla 38.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 36. Grupos terapéuticos de antidiabéticos orales en los pacientes de la muestra según los cuartiles de ácido úrico

	Q1		Q2		Q3		Q4		p	p (post-hoc)					
N	1609		1821		1697		1800								
	N	%	N	%	N	%	N	%		Q1vsQ2	Q1vsQ3	Q1vsQ4	Q2vsQ3	Q2vsQ4	Q3vsQ4
Metformina	241	15,0%	233	12,8%	253	14,9%	325	18,1%	0,050						
iDPP4	105	6,5%	102	5,6%	118	7,0%	142	7,9%	0,501						
Sulfonilurea	36	2,2%	35	1,9%	48	2,8%	55	3,1%	0,630						
Glinidas	15	0,9%	19	1,0%	20	1,2%	27	1,5%	0,952						
ar GLP1	12	0,7%	13	0,7%	8	0,5%	14	0,8%	0,605						
iSGLT2	36	2,2%	27	1,5%	28	1,6%	11	0,6%	< 0,001	0,480	0,582	0,000	1,000	0,006	0,018
Glitazonas	12	0,7%	10	0,5%	3	0,2%	9	0,5%	0,038	1,000	0,030	0,696	0,246	0,828	1,000
Insulinas	68	4,2%	57	3,1%	55	3,2%	91	5,1%	0,037	0,324	0,132	1,000	1,000	0,258	0,612

iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; arGLP1: análogos del receptor del péptido similar a glucagón tipo 1; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio - glucosa tipo 2

Tabla 37. Grupos terapéuticos de antidiabéticos orales en los varones, según los cuartiles de ácido úrico

	Q1		Q2		Q3		Q4		p	p (post-hoc)					
N	736		828		819		805								
	N	%	N	%	N	%	N	%		Q1vsQ2	Q1vsQ3	Q1vsQ4	Q2vsQ3	Q2vsQ4	Q3vsQ4
Metformina	165	22,4%	145	17,5%	151	18,4%	134	16,6%	0,006	0,085	0,102	0,138	1,000	1,000	1,000
iDPP4	61	8,3%	61	7,4%	66	8,1%	59	7,3%	0,762						

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Sulfonilurea	28	3,8%	20	2,4%	34	4,2%	22	2,7%	0,147						
Glinidas	7	1,0%	14	1,7%	12	1,5%	8	1,0%	0,405						
ar GLP1	6	0,8%	6	0,7%	4	0,5%	2	0,2%	0,398						
iSGLT2	25	3,4%	21	2,5%	15	1,8%	3	0,4%	<0,001	1,000	0,258	<0,001	1,000	<0,001	0,018
Glitazonas	7	1,0%	4	0,5%	2	0,2%	4	0,5%	0,279						
Insulinas	42	5,7%	33	4,0%	28	3,4%	39	4,8%	0,125						

iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; arGLP1: análogos del receptor del péptido similar a glucagón tipo 1; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio - glucosa tipo 2

Tabla 38. Grupos terapéuticos de antidiabéticos orales en las mujeres, según los cuartiles de ácido úrico

	Q1		**Q2**		**Q3**		**Q4**		**p**	**p (post-hoc)**					
N	873		993		878		995								
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**		**Q1vsQ2**	**Q1vsQ3**	**Q1vsQ4**	**Q2vsQ3**	**Q2vsQ4**	**Q3vsQ4**
Metformina	76	8,7%	88	8,9%	102	11,6%	191	19,2%	<0,001	1,000	1,000	0,005	1,000	<0,001	0,005
iDPP4	44	5,0%	41	4,1%	52	5,9%	83	8,3%	0,237						
Sulfonilurea	8	0,9%	15	1,5%	14	1,6%	33	3,3%	0,113						
Glinidas	8	0,9%	5	0,5%	8	0,9%	19	1,9%	0,194						
ar GLP1	6	0,7%	7	0,7%	4	0,5%	12	1,2%	0,482						
iSGLT2	11	1,3%	6	0,6%	13	1,5%	8	0,8%	0,148						
Glitazonas	5	0,6%	6	0,6%	1	0,1%	5	0,5%	0,132						
Insulinas	26	3,0%	24	2,4%	27	3,1%	52	5,2%	0,217						

iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; arGLP1: análogos del receptor del péptido similar a glucagón tipo 1; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio - glucosa tipo

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La implantación de las recomendaciones higiénico-dietéticas relacionadas con la dislipemia fue mayor en los pacientes de cuartil superior (27,3%, 29,7%, 31,2%, 37,8%, p<0,011). Tanto la ausencia de tratamiento farmacológico (23,5%, 27,7%, 26,3%, 25,8%; p=0,103) como el uso de terapia combinada (7,4%, 6,2%, 6,5%, 7,3%; p=0,103) fue similar en los cuatro grupos de análisis.

El análisis de los grupos farmacológicos de hipolipemiantes no mostró diferencias entre los grupos de análisis, excepto la mayor utilización de fibratos en los pacientes del cuartil inferior (0,004), Tabla 39.

En el análisis por sexos se observaron algunas diferencias estadísticamente significativas como el mayor uso de fibrato en cuartiles inferiores (Q1) en varones (p=0,020), Tabla 40; o el mayor uso de ezetimiba en cuartiles superiores (Q4) en mujeres (p=0,015), Tabla 41.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 39. Grupos terapéuticos de hipolipemiantes en los pacientes de la muestra según cuartiles de ácido úrico

Cuartil	Q1		Q2		Q3		Q4		p	p (post-hoc)					
N	1609		1821		1697		1800								
	N	%	N	%	N	%	N	%		Q1vsQ2	Q1vsQ3	Q1vsQ4	Q2vsQ3	Q2vsQ4	Q3vsQ4
Estatinas	508	31,6%	594	32,6%	625	36,8%	735	40,8%	0,591						
Fibratos	66	4,1%	40	2,2%	42	2,5%	59	3,3%	0,004	0,006	0,024	0,630	1,000	0,918	0,390
Ezetimiba	23	1,4%	37	2,0%	44	2,6%	53	2,9%	0,177						
Omega 3	4	0,2%	2	0,1%	4	0,2%	6	0,3%	0,585						
Resinas	2	0,1%	1	0,1%	1	0,1%	8	0,4%	0,051						

Tabla 40.Grupos terapéuticos de hipolipemiantes en los varones de la muestra según cuartiles de ácido úrico

Cuartil	Q1		Q2		Q3		Q4		p	p (post-hoc)					
N	736		828		819		805								
	N	%	N	%	N	%	N	%		Q1vsQ2	Q1vsQ3	Q1vsQ4	Q2vsQ3	Q2vsQ4	Q3vsQ4
Estatinas	293	39,8%	308	37,2%	323	39,4%	314	39,0%	0,675						
Fibratos	51	6,9%	24	2,9%	27	3,3%	30	3,7%	0,001	0,001	0,006	0,030	1,000	1,000	1,000
Ezetimiba	18	2,4%	21	2,5%	21	2,6%	22	2,7%	0,997						

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Omega 3	4	0,5%	2	0,2%	4	0,5%	1	0,1%	0,388						
Resinas	1	0,1%	1	0,1%	0	0,0%	2	0,2%	0,418						

Tabla 41. Grupos terapéuticos de hipolipemiantes en las mujeres de la muestra según cuartiles de ácido úrico

Cuartil	**Q1**		**Q2**		**Q3**		**Q4**		**p**	**p (post-hoc)**					
N	873		993		878		995								
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**		**Q1vsQ2**	**Q1vsQ3**	**Q1vsQ4**	**Q2vsQ3**	**Q2vsQ4**	**Q3vsQ4**
Estatinas	215	24,6%	286	28,8%	302	34,4%	421	42,3%	0,104						
Fibratos	15	1,7%	16	1,6%	15	1,7%	29	2,9%	0,380						
Ezetimiba	5	0,6%	16	1,6%	23	2,6%	31	3,1%	0,018	0,306	0,048	0,018	1,000	1,000	1,000
Omega 3	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	5	0,5%							
Resinas	1	0,1%	0	0,0%	1	0,1%	6	0,6%	0,077						

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

El análisis del uso de antitrombóticos mostró una mayor utilización de los anticoagulantes en los pacientes de cuartiles superiores (3,0%, 4,1%, 5,2%, 8,4%, p<0,001) mientras que el uso de antiagregantes fue similar (12,9%, 11,6%, 14,4%, 16,5%, p=0,315).

4.4. ASOCIACIÓN DE LA HIPERURICEMIA CON OTRAS VARIABLES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS

En la Tabla 42 se muestran los resultados del análisis multivariante que analizó la influencia de otras variables en el riesgo de presentar HU. La enfermedad renal elevó el riesgo de HU más de tres veces y la obesidad el doble.

Por otra parte, la HTA y las tiazidas incrementaron el riesgo un 68% y un 53%, respectivamente, de presentar HU. Vivir en una zona urbana o semiurbana incrementó el riesgo un 38% y la dislipemia elevó el riesgo un 18%.

Finalmente, las mujeres presentaron un incremento del riesgo de HU del 34% y, por cada año, se observó un mínimo, pero significativo incremento del riesgo de presentar HU del 0,3%.

Tabla 42. Análisis multivariante para el riesgo de presencia de hiperuricemia

Variables	OR	CI 95%	
Edad	1,003	1	1,01
Mujer	1,34	1,15	1,55
HTA	1,68	1,39	2,03
Tiazidas	1,53	1,27	1,85
Estudios primarios o inferior	0,83	0,7	0,99
Renta <18000€	1,05	0,89	1,24
Hábitat no rural	1,38	1,1	1,74
Antecedentes familiares de ECV	1,04	0,85	1,28
Elevada adherencia a Dieta Mediterránea	1,11	0,85	1,45
Sedentario	1,11	0,94	1,31
Obeso	2,1	1,8	2,45
Enfermedad renal	3,65	2,94	4,53
DM	0,92	0,77	1,1
Dislipemia	1,18	1,01	1,39

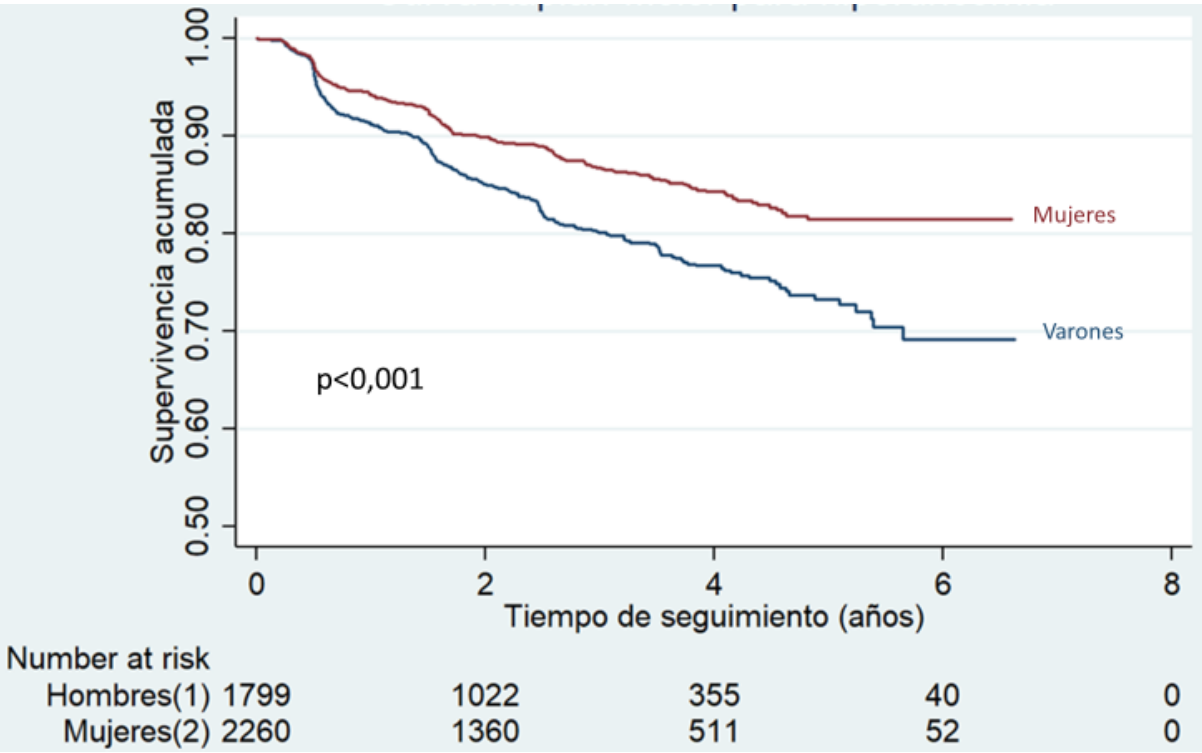
HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus

4.5. SEGUIMIENTO DE LA COHORTE

4.5.1. Riesgo de desarrollar hiperuricemia

Para el cálculo de la incidencia de HU se disponía de una mediana de seguimiento de 31,47 meses [14,87, 45,83], que suponen 127.757,87 meses de seguimiento acumulado. A lo largo de este período de seguimiento, 598 pacientes desarrollaron HU, lo que supuso una TI de 5,69 casos/100 pacientes/año, que fue superior en varones que en mujeres (7,16 casos/100 pacientes/año *vs* 4,57 casos/100 pacientes/año, p<0,001), figura 25.

Figura 25. Curvas de Kaplan Meier para evaluar la incidencia de hiperuricemia en ambos sexos

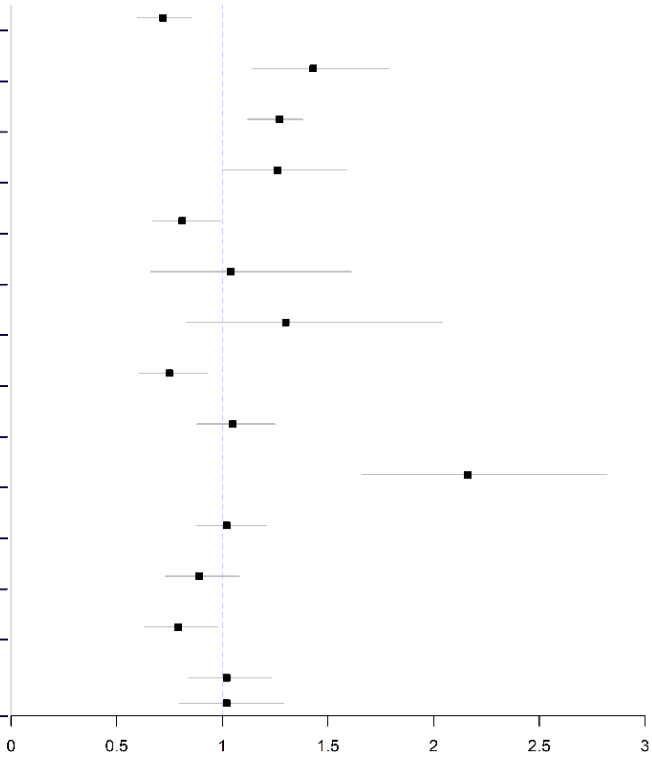


Las variables que mostraron un incremento de la incidencia de HU fueron enfermedad renal (incrementó el riesgo un 216%), el consumo de tiazidas (43%), la existencia de HTA (27%) y el consumo de alcohol (26%). En cambio, las variables que han reducido el riesgo de desarrollo de HU fueron el sexo femenino con una reducción del 28% del riesgo, la actividad física, un 19%, la DM una reducción del 25% y estar en situación laboral activa un 21%, Figura 26.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 26. Hazard ratio y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% obtenidas a través del modelo de Cox

Variables	Categorías	Hazard ratio IC (95%)
Sexo	Hombre	1
	Mujer	0,72 (0,60-0,85)
Consumo tiazidas	No	1
	Si	1,43 (1,14-1,79)
Hipertensión arterial	No	1
	Si	1,27 (1,12-1,38)
Consumo de alcohol	No	1
	Si	1,26 (1,00-1,59)
Actividad física	Muy baja / baja	1
	Alta / Muy alta	0,81 (0,67-0,99)
Obesidad	No	1
	Si	1,04 (0,66-1,61)
Obesidad abdominal	No	1
	Si	1,30 (0,83-2,04)
Diabetes mellitus	No	1
	Si	0,75 (0,61-0,93)
Dislipemia	No	1
	Si	1,05 (0,88-1,25)
Enfermedad renal	No	1
	Si	2,16 (1,66-2,82)
Nivel Socioeconómico	<18000	1
	>18000	1,02 (0,88-1,21)
Nivel educativo	Primaria o inferior	1
	Superior a primaria	0,89 (0,63-1,08)
Situción laboral	Trabaja/Paro	1
	Jubilado/estudiante	0,79 (0,63-0,98)
Hábito tabáquico	No fumador	1
	Exfumador	1,02 (0,84-1,23)
	Fumador	1,02 (0,80-1,29)



Modelo ajustado por Modelo ajustado por edad, consumo de tiazidas, hipertensión arterial, consumo de alcohol, sexo, actividad física, obesidad, obesidad abdominal, diabetes mellitus, dislipemia, enfermedad renal, nivel socio-económico, nivel de educación, situación laboral, hábito tabáquico.

4.5.2. Hábitos de vida relacionados con la hiperuricemia

En el análisis de predicción de HU se diseñó el siguiente SCORE que incluyó los hábitos de vida junto a la edad y sexo de los pacientes, Tabla 44.

Tabla 43. Análisis de hábitos de vida en el riesgo de desarrollar hiperuricemia

SCORE	Variable	Valor score
Edad	<65	0
	>65	1
Sexo	Mujer	0
	Hombre	1
Actividad física	Sedentario-Bajo	0
	Medio-Alto	1
Consumo de alcohol	No	0
	Si	1
Hábito tabáquico	No	0

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

	Exfumador/fumador	1
Nivel económico	<18000	1
	>18000	0
Nivel educativo	Superior a primaria	0
	Primaria o menor	1
Situación laboral	trabaja/paro	0
	Estudiante jubilado	1
Hábitat	Semiurbano/Urbano	1
	Rural	0
Puntuación total		9

Puntuación SCORE	**0-3 puntos**	0-3 factores de riesgo
	4-6 puntos	4-6 factores de riesgo
	7-9 puntos	7-9 factores de riesgo

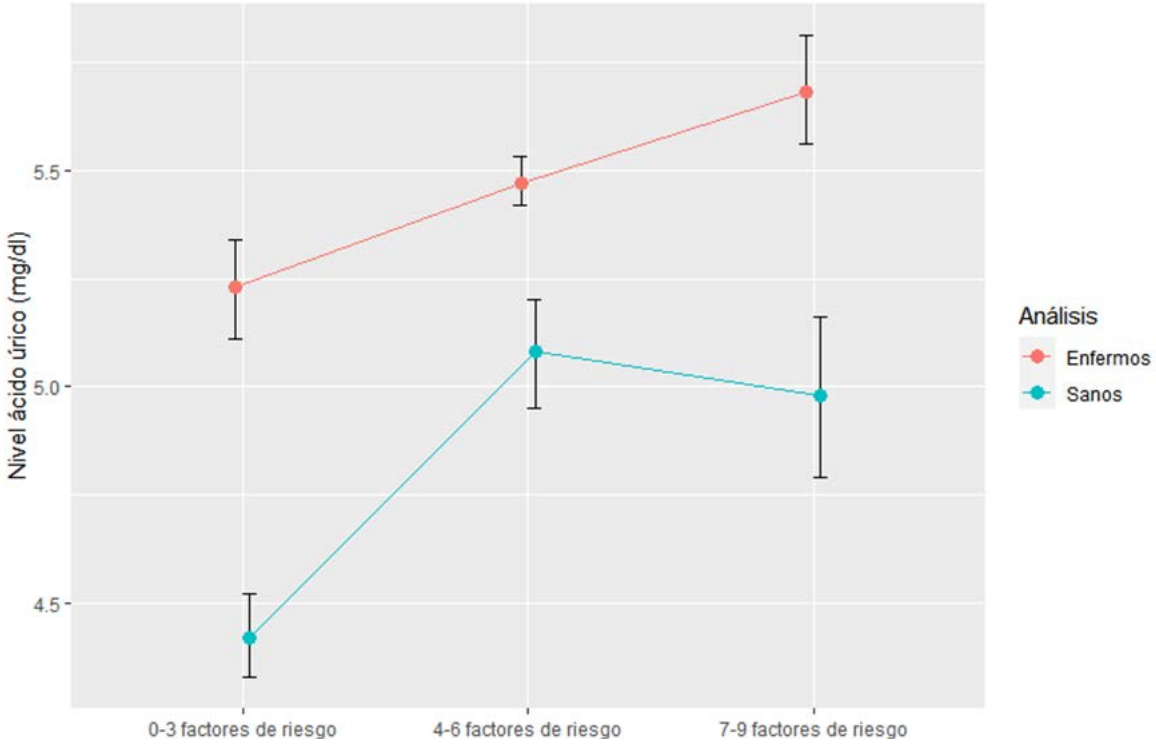
En la Tabla 44 y en la Figura 27 se presenta el riesgo de desarrollar el HU en función del número de factores de riesgo. Se observa que, en sujetos enfermos (al menos una ECV o FRCV), el incremento del número de factores de riesgo asociado a hábitos de vida se asocia a un incremento en el nivel de ácido úrico; mientras que, en sujetos sanos (sin enfermedades ni tratamientos), el incremento se produce a partir de los 3 factores de riesgo.

Tabla 44. Distribución de puntos del SCORE de riesgo de hiperuricemia

SCORE	Sanos			Enfermos		
	Nivel ácido úrico (mg/dl)	Error Estándar	p-valor	Nivel ácido úrico (mg/dl)	Error Estándar	p-valor
0-3 factores de riesgo	4,42 (4,33-4,52)	0,05	<0,001	5,23 (5,11-5,34)	0,06	<0,001
4-6 factores de riesgo	5,08 (4,95-5,20)	0,06		5,47 (5,42-5,53)	0,03	
7-9 factores de riesgo	4,98 (4,79-5,16)	0,10		5,68 (5,56-5,81)	0,06	

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 27. Niveles de ácido úrico en función del número de factores de riesgo en personas sanas y enfermas

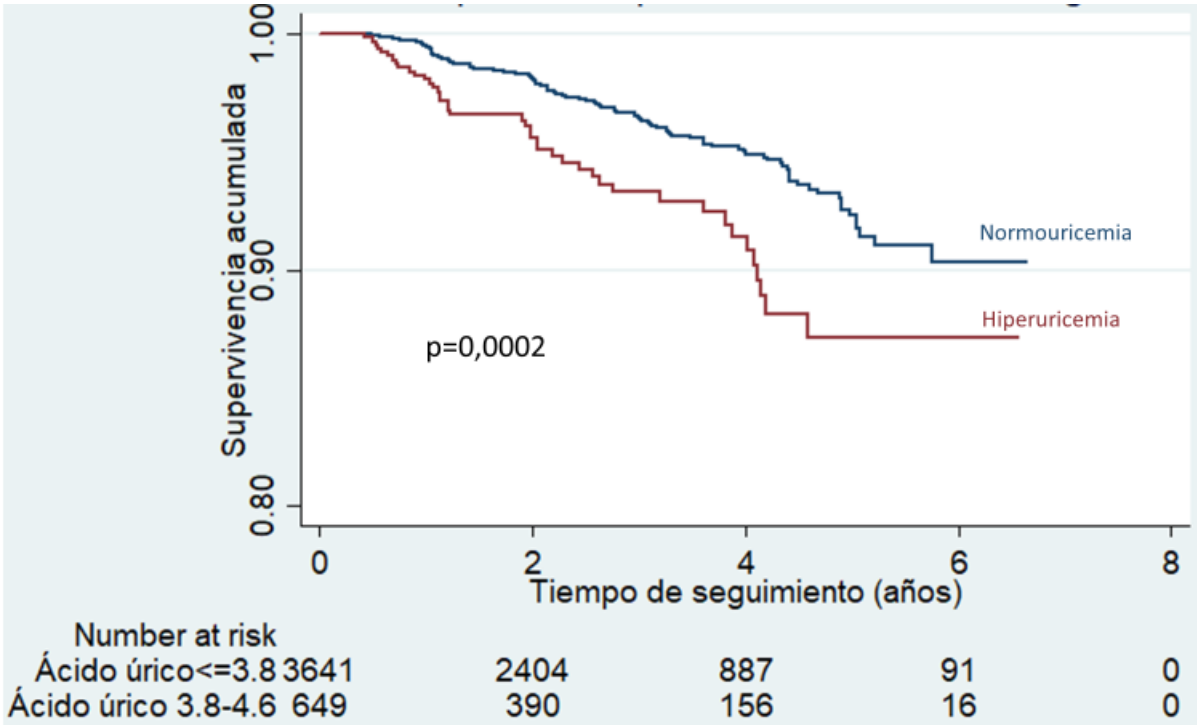


4.5.3. Pronóstico cardiovascular asociado a la hiperuricemia

Para el cálculo de la incidencia de eventos CV se disponía de una mediana de seguimiento de 33,64 meses [17,02, 48,23], que suponen 161.347,03 meses de seguimiento acumulado. La incidencia de eventos CV fue superior en los pacientes con HU (p=0,0002), Figura 28. El riesgo asociado con la HU se estimó en HR: 1,91 [IC95%: 1,35-2,70], que ajustada por otras covariables se mantuvo en HR: 1,11 [IC95%: 1,00-1,25].

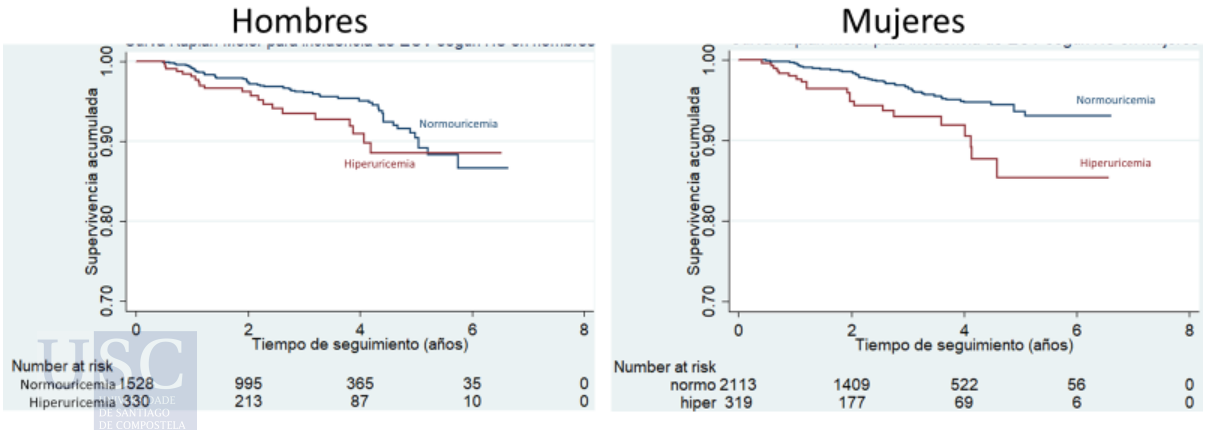
USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 28. Curva de Kaplan-Meier para la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con hiperuricemia



El análisis de incidencia relacionado con HU, por sexos, mostró que mientras en varones no se observó un incremento del riesgo 1,02 (IC95%: 0,88-1,19); en mujeres, la presencia de HU incrementaba el riesgo de forma significativa 2,32 (IC95%: 1,46-3,68), Figura 29.

Figura 29. Curva de Kaplan-Meier para la incidencia de eventos cardiovasculares en ambos sexos con hiperuricemia



USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

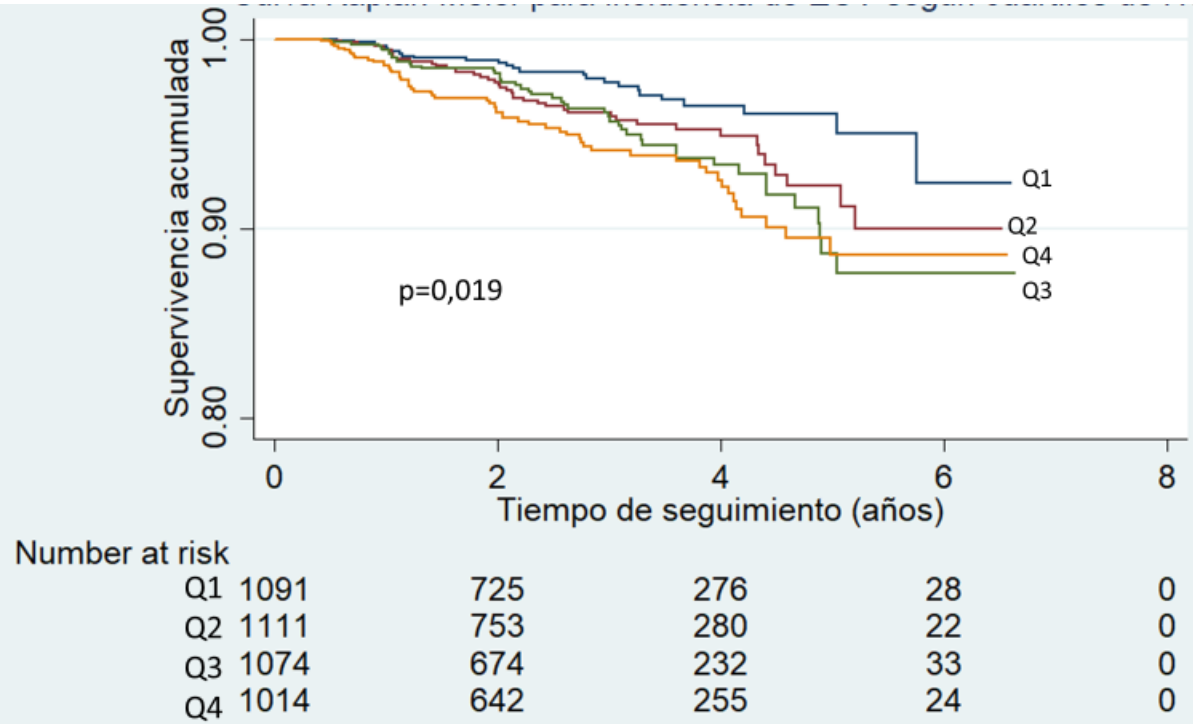
Los cuartiles de concentraciones de ácido úrico para el análisis de incidencia de eventos CV están representados en la Tabla 45.

Tabla 45. Niveles de ácido úrico para los diferentes cuartiles y categoría

Niveles de ácido úrico	Q1 (mg/dL)	Q2 (mg/dL)	Q3 (mg/dL)	Q4 (mg/dL)
Todos	<4,10	4,10-5,00	5,00-6,10	>6,10
Hombres	<4,90	4,90-5,75	5,75-6,70	>6,70
Mujeres	<3,80	3,80-4,50	4,50-5,40	>5,40

El análisis de supervivencia por cuartiles de ácido úrico, Figura 30, mostró que los cuartiles Q2 y Q3 presentaron menor tiempo libre de eventos (p=0,019); aunque el análisis multivariante, Tabla 46, refleja que ninguno de los cuartiles representa un incremento del riesgo sobre el resto.

Figura 30. Curvas de Kaplan-Meier para los cuartiles de la muestra



USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 46. Análisis multivariante del efecto de variables en la incidencia de eventos cardiovasculares

Variables		N	n eventos	Seguimiento (años)	Tasa * 100pa	aHR* (IC 95%)	aHR** (IC 95%)
Cuartiles Ácido úrico	Q1	1091	26	3104,91	0,84	1	1
	Q2	1111	44	3152,49	1,4	1,67 (1,03-2,72)	1,35 (0,82-2,20)
	Q3	1074	47	2939,26	1,6	1,94 (1,20-3,13)	1,35 (0,82-2,19)
	Q4	1014	57	2820,25	2,02	2,43 (1,53-3,87)	1,37 (0,83-2,26)

*Modelo univariado.

**Modelo ajustado por edad, consumo de tiazidas, hipertensión arterial, consumo de alcohol, sexo, actividad física, obesidad, obesidad abdominal, diabetes mellitus, dislipemia, enfermedad renal, nivel socio-económico, nivel de educación, situación laboral, hábito tabáquico.

El análisis de incidencia de eventos en los cuartiles, por sexos, Figura 31, mostró que no había diferencias en los niveles de uricemia en varones (p=0,688) pero sí en mujeres, con mayor tasa de eventos en los cuartiles Q3 y Q4 (p<0,001). El análisis multivariante de Cox mostró que, en varones, el nivel de ácido úrico no tenía relación con la TI de eventos CV, Tabla 47. Por otra parte, en las mujeres, el incremento de la tasa de eventos sí estaba condicionado por los niveles elevados de uricemia, fundamentalmente Q4, los que incrementaban la tasa de eventos CV (Tabla 48).

Figura 31. Curvas de Kaplan-Meier para los cuartiles en varones (izquierda) y mujeres (derecha)

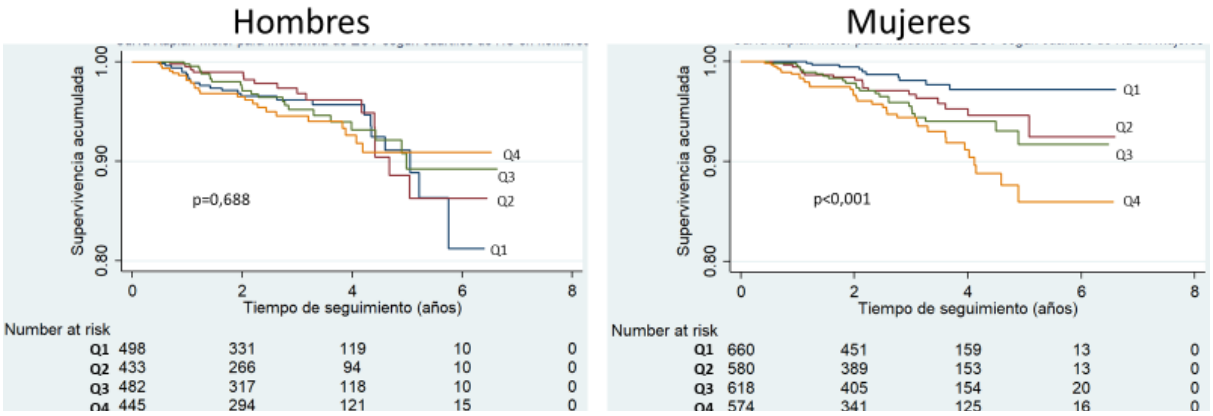


Tabla 47. Análisis multivariante del efecto de variables en la incidencia de eventos cardiovasculares en varones

Variables		N	n eventos	Seguimiento (años)	Tasa * 100pa	aHR* (IC 95%)	aHR** (IC 95%)
Cuartiles Ácido úrico	Q1	498	24	1416.44	1.69	1	1
	Q2	433	16	1163.63	1.38	0.82 (0.43-1.54)	0.86 (0.45-1.63)
	Q3	482	22	1375.90	1.60	0.93 (0.52-1.65)	0.84 (0.46-1.51)
	Q4	445	24	1272.88	1.89	1.09 (0.62-1.92)	0.93 (0.52-1.66)

*Modelo univariado.

**Modelo ajustado por edad, consumo de tiazidas, hipertensión arterial, consumo de alcohol, sexo, actividad física, obesidad, obesidad abdominal, diabetes mellitus, dislipemia, enfermedad renal, nivel socio-económico, nivel de educación, situación laboral, hábito tabáquico.

Tabla 48. Análisis multivariante del efecto de variables en la incidencia de eventos cardiovasculares en mujeres

Variables		N	n eventos	Seguimiento (años)	Tasa * 100pa	aHR* (IC 95%)	aHR** (IC 95%)
Cuartiles Ácido úrico	Q1	660	10	1878.50	0.53	1	1
	Q2	580	19	1630.93	1.16	2.19 (1.02-4.71)	1.90 (0.88-4.10)
	Q3	618	25	1742.26	1.43	2.72 (1.31-5.67)	1.80 (0.85-3.79)
	Q4	574	34	1536.38	2.21	4.26 (2.10-8.61)	2.08 (1.00-4.33)

*Modelo univariado.

**Modelo ajustado por edad, consumo de tiazidas, hipertensión arterial, consumo de alcohol, sexo, actividad física, obesidad, obesidad abdominal, diabetes mellitus, dislipemia, enfermedad renal, nivel socio-económico, nivel de educación, situación laboral, hábito tabáquico.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

5. DISCUSIÓN

Los resultados presentados en nuestro trabajo, sobre una muestra de 6927 pacientes reclutados en Atención Primaria, muestran que en valores considerados normales de uricemia (4,9 mg/dl en varones y 3,8mg/dl en mujeres) se produce un incremento en la prevalencia tanto de FRCV como de LOMH, que se hace especialmente significativa en pacientes que alcanzan valores de HU, lo que condiciona un incremento del RCV estimado, especialmente en mujeres. Sin embargo, la ECV, particularmente FA e IC, fue más prevalente en pacientes con HU, aunque sin incremento progresivo a lo largo de cuartiles en rango de normalidad. La incidencia de HU ha sido superior en varones y ha estado especialmente condicionada por la enfermedad renal, tratamiento con tiazidas, la HTA y el consumo de alcohol; además, hemos comprobado la validez de un SCORE de hábitos de vida que permite predecir la mayor incidencia de HU en función de la suma de estos. El análisis del pronóstico CV de la HU mostró que el riesgo de ECV es mayor en mujeres con HU, con un riesgo creciente desde cuartiles considerados en rango de normalidad.

La mayor prevalencia de FRCV y LOMH en pacientes con valores normales-altos de uricemia (en nuestro trabajo: Q1 a Q3), sin diferencias en el control de los FRCV, nos plantea la posibilidad de que esos valores se comporten como un estadio de RCV intermedio o una fase previa a la ECV en el continuum cardiovascular, teniendo en cuenta que el incremento de prevalencia de algunas ECV se produce solamente en pacientes con valores patológicos de uricemia. Si esto se confirma, debemos plantearnos la posibilidad de que la HU y sus valores intermedios, representen una fase muy precoz del continuum CV, previa incluso al desarrollo de otros FRCV como la DM o el SM, que implique mayor RCV en estos pacientes[35,70].

Para nuestro conocimiento, tras una exhaustiva revisión bibliográfica del tema, es la primera vez que se analiza simultáneamente la incidencia y prevalencia de la HU y su relación con otros factores clínico-epidemiológicos (como la edad, sexo, FRCV o la ECV) y su impacto en el desarrollo de la ECV en una cohorte prospectiva de pacientes reclutados y a seguimiento en Atención Primaria. Además, hemos realizado un análisis simultáneo de los criterios clásicos (6mg/dl, en mujeres, y 7mg/dl, en hombres) establecidos a partir del punto de saturación del ácido úrico; y, también hemos utilizado una estratificación en cuartiles, que nos permite establecer si valores normales de uricemia (Q1 a Q3 en nuestro trabajo) condicionaban más comorbilidad o peor pronóstico CV. En este sentido, mientras algunos autores han identificado incremento de la incidencia de ECV desde cuartiles intermedios (Q2 y Q3) [71–74], nosotros solamente hemos observado ese incremento en pacientes con valores superiores a 5,4mg/dl en mujeres. Esto puede deberse a que nos encontramos en un punto intermedio del seguimiento de nuestro trabajo, y todavía la incidencia de eventos CV es escasa lo que nos resta potencia estadística en el análisis longitudinal. A pesar de ello, los datos disponibles hasta la fecha indican que mientras en varones no podemos estratificar el riesgo a partir de valores intermedios de uricemia, en la mujer sí podría existir un mayor riesgo, al menos desde valores de 4,6mg/dl, aunque esto deberemos confirmarlo en los próximos años de seguimiento.

5.1. DIFERENCIAS POR SEXO

Las diferencias existentes en el metabolismo del ácido úrico entre varones y mujeres es lo que condiciona que los puntos de corte sean diferentes para el diagnóstico de HU. Estas diferencias en el metabolismo también condicionan que la evolución de la uricemia con la edad del paciente sea diferente por género: en varones el incremento es progresivo entre los 20 y 65 años [75], para después estabilizarse, mientras que en mujeres el incremento se produce a partir de los 50 años debido al efecto estrogénico de inhibición de la reabsorción de urato [76]; debido a esto, en menores de 65 años, la HU es más frecuente en varones, y a partir de esa edad es más frecuente en mujeres [75]. Esto podría justificar que hayamos observado una mayor incidencia de HU en varones, teniendo en cuenta la edad media de nuestro trabajo, inferior a los 60 años en todos los grupos de comparación.

Las diferencias por sexos no se observan sólo en la prevalencia de HU, sino que autores como Yu-Kai et al., en un análisis transversal de una muestra de más de 7.000 sujetos sanos, observaron que la uricemia se asociaba a alteraciones en el perfil lipídico en varones, pero no se observó ninguna asociación en las mujeres [77]. Esto contrasta con nuestros resultados en los que observamos en general mayor prevalencia de todos los FRCV en ambos sexos, con excepción de la dislipemia y DM en varones que no mostró diferencias. En el caso de la ECV, hemos observado que la ECV es más prevalente en pacientes con HU de ambo sexos, lo que contrasta con trabajos como el de Sun et al que, en un estudio transversal, observaron que la HU se asociaba a la presencia de ECV solamente en las mujeres [78].

Pero no solamente hemos observado diferencias en la prevalencia de FRCV o ECV asociadas al sexo, ya que la incidencia de ECV ha sido mayor en mujeres, mientras que no observamos efecto de la HU en varones. Estos resultados coinciden con los del estudio URRAH que también observaron que la HU es un factor predictor de infarto de miocardio mortal en las mujeres [79].

Sun et al en el seguimiento de su cohorte también observó mayor incidencia de ECV en mujeres [78]. Por lo tanto, la mayor diferencia entre sexos observada en nuestro estudio es que la incidencia de HU es mayor en varones, pero la incidencia de nuevos ECV fue mayor en mujeres con HU.

5.2. INCIDENCIA DE ECV ASOCIADA A LA HU

Aunque inicialmente el estudio Framingham, como paradigma del estudio del RCV, no halló ninguna asociación entre HU y ECV [43], la mayoría de los estudios realizados posteriormente sí han confirmado la implicación de la HU en la mayor incidencia de eventos CV. Primero fueron trabajos realizados en pacientes con gota que demostraron peor pronóstico CV y que éste mejoraba al corregirse con fármacos la gota [80] y, posteriormente, trabajos como el de Chen et al, con la base de datos de NHANES (1999-2010), que mostró que la HU, independientemente de la DM, asociaba mayor incidencia de ECV [81], resultados concordantes con nuestro trabajo. Además, la HU se comporta como un agravante del pronóstico al observarse en pacientes con enfermedad coronaria peor pronóstico si asocian HU [82,83], lo que se ha justificado por la disfunción endotelial asociada con los niveles elevados de uricemia [84,85]. Esta asociación entre HU y pronóstico CV no sólo es sólida entre todos los trabajos consultados, al que se suma el nuestro, sino que se mantiene entre todas las razas, independientemente de su origen [86,87].

En cuanto al impacto de la HU en el pronóstico CV debemos tener en cuenta que podría ser más importante en edades tempranas de la vida, tal y como han descrito Li et al, que en una cohorte de 82.000 pacientes observaron peor pronóstico de la HU cuando debutaba en edades tempranas [88]. También este efecto se ha justificado con una mayor disfunción endotelial que en los casos en que debuta a edades más tardías [84,85].

En el análisis de las ECV asociadas a HU, solamente la FA y la IC mostraron mayor prevalencia en pacientes con HU en ambos sexos. La vinculación de la HU con arritmias es conocida particularmente en pacientes con HTA[89], que a su vez está relacionada con la fisiopatología de la FA y de la IC. En estudios observacionales ya se ha descrito que la HU se asocia con FA[90,91] en particular con formas de debut, paroxísticas o persistentes de FA[92] y esta asociación se explica por tres posibles mecanismos: la inflamación relacionada con la HU a través de la proteína-C-reactiva [93], los marcadores genéticos como los polimorfismos de nucleótido único (SNP) descritos en estudios mendelianos y la disfunción endotelial [94].

En el caso de la función miocárdica, se ha descrito que la HU es un predictor de reducción de la fracción de eyección ventricular [95], jugando un papel relevante en el pronóstico, ya que en la IC es habitual la coexistencia de comorbilidades que condicionan peor pronóstico de los pacientes con IC, como es el caso de la HU[96]. Además, la HU ha demostrado ser un predictor de peor pronóstico tanto en IC crónica [97] como en IC aguda [98,99], siendo especialmente malo el pronóstico en las mujeres [100]. El papel del ácido úrico es tan relevante en el pronóstico que cada vez cobra más fuerza que sea incluido en un posible score de pronóstico para los pacientes con IC asociado con otros parámetros clínicos, analíticos y ecocardiográficos [101]. Este papel pronóstico de la uricemia se ve reforzado por los resultados de estudios que han mostrado que el tratamiento con sacubitrilo-valsartán reduce los niveles de uricemia, tras lo cual mejora el pronóstico de la IC tanto con fracción eyección ventricular izquierda reducida (FEVIr) [102] como con fracción de eyección ventricular izquierda preservada (FEVIp) [103]. Otro factor que podría justificar el peor pronóstico de la IC asociada a HU es la coexistencia de ERC [104] y la estrecha relación entre las tres enfermedades, sin embargo, cada vez hay más pruebas de que no existe dicha asociación [105]. En cualquier caso, estudios como IBERICAN que disponen de toda la información simultáneamente podrán ayudar a resolver esta discrepancia, pero esto será posible sólo cuando dispongamos de más tiempo de evolución y la potencia estadística sea superior.

La cardiopatía isquémica mostró en nuestro trabajo una tendencia a ser más frecuente en pacientes con HU y un incremento progresivo de la prevalencia a lo largo de los cuartiles, aunque sin alcanzar en ninguno de los casos significación estadística. Entendemos que esto se debe a la baja prevalencia de cardiopatía isquémica en nuestra muestra ya que otros autores sí observaron asociación entre la enfermedad coronaria en los pacientes con HU[82,83], posiblemente, el análisis longitudinal con más pacientes y tiempo de seguimiento de esta asociación nos aporte más información.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.3. ESTILOS DE VIDA Y SEDENTARISMO

La dieta, en cuanto a su cantidad y su calidad, tiene influencia en el control de los FRCV, por lo que se ha planteado cuáles podrían ser las modificaciones dietéticas que modifiquen la incidencia y control de la HU. Por un lado, las dietas restrictivas en purinas o fructosa no han demostrado reducción de los niveles de uricemia [106].

En términos de análisis dietético y RCV, sin duda ha sido el estudio PREDIMED el que más información está aportando y ya han sido publicados dos subanálisis que han analizado la asociación entre la dieta y la HU. Posiblemente el más importante es el análisis longitudinal de 4.449 pacientes que fueron seguidos durante 5 años y en los que se observó una incidencia de casos nuevos de HU del 24,9%, que se asoció con el mayor consumo de carnes rojas, pescado, marisco y vino; además, analizaron la normalización de la uricemia en pacientes con diagnóstico previo de HU que se observó en el 43,8% de los pacientes, y que se asoció a la mayor adherencia a la dieta mediterránea [107]. Posteriormente, Mena-Sánchez et al realizaron un análisis transversal que mostró que la prevalencia de HU era inferior en los pacientes con menor consumo calórico, dietas con bajo contenido graso y mayor consumo de lácteos tanto en forma de leche, queso o yogur [108]. Teniendo esto en cuenta, una revisión sistemática que incluyó estudios observacionales y ensayos clínicos sobre intervenciones en dieta en pacientes de alto RCV, concluyó que tanto la dieta Mediterránea como la dieta DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) han demostrado reducir el RCV en otros tipos de pacientes, incluidos pacientes con HU [109]. Este concepto de que una dieta cardiosaludable es válida para reducir el RCV de los pacientes y también para mejorar el control de los FRCV, incluida la HU, ya ha sido demostrada en el ensayo clínico DIRECT (Dietary Intervention Randomized Controlled Trial) que analizó el impacto sobre la uricemia de una dieta para reducir peso y la resistencia a insulina sin cambios en los alimentos ricos en purinas. Los autores observaron que la dieta era válida para mejorar los niveles de ácido úrico y reducir el RCV, lo que relacionaron con una reducción de la adiposidad y de la resistencia periférica a insulina [110]. El estudio IBERICAN ha registrado las características de la dieta de los pacientes incluidos en el estudio y su grado de adherencia al patrón de dieta mediterránea mediante una versión abreviada del Dietary Score de Panagiotakos [69]; sin embargo, para esta tesis hemos utilizado el grado de adherencia a la dieta mediterránea para el análisis multivariante del riesgo de presencia de HU, sin que se observara asociación estadísticamente significativa.

Otro FRCV modificable que parece tener más impacto en el RCV por su asociación con otros FRCV y con la incidencia de ECV es el sedentarismo y muchas sociedades científicas están llamando la atención sobre la importancia de su abordaje mediante intervenciones, ya que supone un cambio de hábito de vida con un alto impacto en el RCV de los pacientes [111]. En nuestro trabajo, el sedentarismo fue mayor en los pacientes con HU, y con un efecto gradual sobre los niveles de uricemia siendo mayor el sedentarismo a medida que progresan los niveles de ácido úrico, por lo que una intervención sobre el sedentarismo podría influir en el desarrollo de la HU. Estos resultados coinciden plenamente con otros estudios de diseño transversal, realizados en pacientes de diferentes razas [112,113].

Para completar el estudio de los hábitos de vida se diseñó un SCORE para el desarrollo de HU en el que se analizó qué efecto tiene en el desarrollo de HU la suma progresiva de estos hábitos. En el modelo se incluyeron tanto los hábitos que se entienden perjudiciales, como los condicionantes sociales y dos variables epidemiológicas como son la edad y el sexo, con estrecha vinculación a la HU tal y como se ha expuesto anteriormente. Para ello, además, se analizó el efecto en sujetos sanos (sin enfermedades ni tratamientos) y en enfermos (al menos una ECV o FRCV, pero sin HU). Los resultados mostraron que la suma progresiva de estos factores incrementa el riesgo de niveles elevados de ácido úrico en particular a partir de la combinación simultánea de 4 factores. Incluso, el riesgo es mayor a partir de la combinación de 7 factores en sujetos que están enfermos.

5.4.SÍNDROME METABÓLICO

La HU es un trastorno metabólico posiblemente multifactorial y parece razonable pensar que pueda asociarse a otros trastornos metabólicos, como pueden ser el SM, la DM o la dislipemia, tal y como demostró el estudio CHIEF (*cardiorespiratory fitness and hospitalization events in armed forces*), estudio transversal que utilizó los mismos puntos de corte que nuestro estudio. En una muestra de 7.500 pacientes observaron mayor prevalencia de trastornos metabólicos, como la resistencia periférica a insulina y alteraciones lipídicas, y de rigidez de la pared arterial, especialmente en varones [77].En nuestro estudio, hemos observado que la prevalencia de SM en pacientes con HU es prácticamente el doble que, en pacientes con valores normales de la uricemia, incluso hemos observado que la prevalencia se incrementa progresivamente desde valores de normalidad tan bajos como 4,9mg/dl en varones y 3,8mg/dl en mujeres, hasta los valores patológicos ya conocidos. Resultados similares obtuvieron Chung-Min et al[114],Liu et al[115] y Chen et al[116]sobre sendas cohortes de pacientes sanos, de 6.221, 18,932 y 46.561 pacientes respectivamente, en las que observaron mayor prevalencia de SM en pacientes con HU, y mayor incidencia en el seguimiento.

Por todo lo expuesto, parece que la evidencia que avala la asociación entre HU y SM es sólida, estudios mendelianos, que incluyen alelos genéticos en el análisis, no observan una relación causal entre HU y SM [36]. Sin embargo, cuando estos mismos análisis incluyen el perímetro de cintura, con o sin obesidad asociada, se observa que sí existe relación entre la HU y el SM [117].

Aunque parezca que la asociación entre HU y SM sea dudosa, también disponemos de estudios que vinculan sus componentes (obesidad, HTA y DM) con la HU. Nuestros resultados mostraron que cualquiera de los tres FRCV son más prevalentes en HU y que además lo son de forma progresiva en los diferentes estratos de uricemia, incluso con valores normales de ésta. Por este motivo, algunos autores proponen que la HU pudiera ser uno de los componentes del SM que interaccione en el pronóstico [35,70]. Li et al intentaron dar respuesta a esta cuestión en un estudio que analizó la asociación de HU con 15 componentes metabólicos del SM descritos en el estudio STENO2 (edad, ácido úrico, IMC, masa muscular, PAS, alanina-aminotransferasa -ALT-, creatinina, colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicéridos, glucemia, HbA1c, HOMA-IR -un modelo homeostático que analiza la resistencia periférica a insulina-, cociente albúmina/creatinina) [118]. Observaron, que la HU se asociaba con la edad, creatinina, IMC y ALT, pero no se observó asociación con el SM [119].La hipótesis más plausible de esta relación entre HU y SM, teniendo en cuenta el papel clave de la obesidad y del sobrepeso en todos los estudios anteriormente comentados, sería que la obesidad actuase como canalizador o facilitador del desarrollo del SM, siendo la HU un indicador precoz de alerta o un componente de debut del SM [70].

5.5.DIABETES MELLITUS

Como ya hemos comentado anteriormente, en nuestro trabajo la DM ha sido más frecuente en pacientes con HU, pero el análisis de cuartiles no ha mostrado diferencias en los cuartiles inferiores (Q1 a Q3) siendo mayor la prevalencia de DM solamente en el Q4, que correspondería a los pacientes con HU.

La DM, al igual que otros FRCV, en nuestro estudio se ha presentado con mayor prevalencia en pacientes con HU, y lo hace sólo en pacientes con valores patológicos, sin que observáramos

una prevalencia creciente a medida que se eleva la uricemia en valores de normalidad. Además, esta asociación es claramente más sólida en mujeres que en hombres. Una posible explicación parece que obedece a una relación causal ya analizada en otros estudios que comprobaron cómo la HU predispone a la DM, particularmente en mujeres [120], que es dónde parece que tiene más importancia la asociación entre ambas. Los mismos resultados obtuvo una revisión sistemática, que incluyó 8 estudios de cohortes con 32.016 pacientes[121], y un meta-análisis, que incluyó 12 estudios de cohortes con 62.834 participantes[122], que mostraron datos sólidos de que la incidencia de DM era progresivamente mayor a medida que aumentaba la uricemia.

En esta misma línea, ensayos clínicos con alopurinol mostraron que tras el tratamiento había una reducción de la resistencia periférica a insulina [123]y del índice HOMA-IR[124]. Al mismo tiempo análisis mendelianos como el de Keerman et al, sobre una cohorte de 15.195 pacientes, confirmaron que efectivamente existía una asociación entre HU y DM, aunque no pudieron confirmar que se tratase de una relación causal [33].

En nuestro trabajo, llama la atención que en el análisis de incidencia de nuevos casos de HU, la DM se comportó como protectora. Podríamos dar dos posibles hipótesis que justifiquen esto, por un lado, la DM parece que se comporta como complicación de la HU, por lo que los pacientes desarrollan antes la HU que la DM, y un seguimiento longitudinal de los pacientes con DM sin HU, no asocie más riesgo de elevar cifras de uricemia. Por otro lado, en nuestro estudio mientras las recomendaciones dietéticas en los pacientes con DM eran poco habituales, la utilización de fármacos ha sido muy elevada, con un grado de control de la HbA1c muy bueno, aunque sin observarse diferencias entre los grupos con diferentes niveles de ácido úrico.

5.6.DISLIPEMIA

La dislipemia en nuestra cohorte ha sido más frecuente en pacientes con HU, pero al igual que otros FRCV, mostró una prevalencia creciente con los niveles de uricemia. Además, el perfil lipídico fue más aterogénico (valores elevados de triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL y no HDL) en pacientes con HU o con valores en el límite alto de la normalidad de ácido úrico. Resultados similares observaron Liang et al que, además comprobaron que el HDL actúa como un factor protector de desarrollo de HU[125].

5.7.OBESIDAD

Acabamos de comentar previamente que la HU tiene una estrecha relación con otros trastornos metabólicos como el SM, la dislipemia o la DM. Para muchos autores, el factor clave de esta asociación es la presencia de obesidad, que se vincula etiológicamente con todas ellas [35]. Nuestros resultados mostraron que la obesidad, definida por IMC o por perímetro de cintura, tiene mayor prevalencia en los pacientes con HU, pero también muestra un incremento progresivo a lo largo de los diferentes rangos de ácido úrico. Este papel de la obesidad como hipótesis que vincula la obesidad como un factor predictor o causal de HU ya ha sido analizado por Lurbe et al y Rocha et al (Leipzig Research Centre for Civilization Diseases -LIFE-), que mostraron que en niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad, presentaban mayor incidencia de HU vinculada con una serie de trastornos cardiometabólicos[27,28]. En esta línea, Kuwabara et al analizaron datos asistenciales del Hospital St Luke de Kyoto (90.047 pacientes) y del NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) estadounidense (14.734

pacientes) que les permitió concluir que el IMC se asociaba a la prevalencia de SM, DM e HU [126], por lo que podemos afirmar que la relación entre trastornos metabólicos tiene la obesidad como factor causal o factor de riesgo predominante y que esta asociación podría ser independiente de la raza. En cualquier caso, parece que el predictor más importante es el perímetro abdominal ya que teniendo en cuenta los resultados de Shirasawa et al, parece que es el perímetro de cintura, tanto en IMC elevado como normal, el que se asociaba con HU[127].

5.8. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La HTA en nuestros pacientes ha sido más frecuente en pacientes con HU y, además, ha presentado un incremento progresivo en los diferentes niveles de uricemia, al igual que Gaubert et al [128], pero esto no es una asociación casual. La HTA, al igual que la ERC o las tiazidas, incrementan el riesgo de desarrollar más HU.

Así, en un primer eslabón fisiopatológico, el estudio TCLSIH (Tianjin Chronic Low-grade Systemic Inflammation and Health), realizado sobre una cohorte de más de 15.000 pacientes sin diagnóstico de HTA, se observó en el seguimiento de 2,8 años de mediana, que los pacientes con HU desarrollaban más preHTA[29]. El segundo eslabón, para comprender la vinculación entre ambos FRCV, lo respondió el estudio Mlati que analizó más de 12.000 pacientes con diagnóstico de preHTA y, tras más de 10 años de seguimiento, observaron que tanto los pacientes con HU como los que presentaban valores normales-altos, desarrollaron más HTA [129]. Finalmente, en el estudio STANISLAS (Suivi Temporaire Annuel Non-Invasif de la Santé des Lorrains Assurés Sociaux) en una cohorte con más de 4.000 sujetos inicialmente sanos, con más de 20 años de seguimiento, los autores concluyeron que la HU incrementaba el riesgo de HTA a lo largo del seguimiento, y también incrementa el riesgo de LOMH a nivel cardíaco y renal [130].

El papel de otros FRCV en la asociación entre HU e HTA puede intuirse a través del análisis multivariante de un análisis transversal como el presentado en nuestro trabajo, en el que observamos participación de otros FRCV como la obesidad o la enfermedad renal. Estos resultados coinciden con los publicados por Tian et al, que en una muestra de 8.331 pacientes observaron una sinergia entre obesidad e HU en la génesis de HTA [131] o bien el estudio prospectivo NAS (*The Normative Aging Study*) que con 2.280 pacientes, mostró mayor incidencia de HTA en pacientes con HU, independientemente del SM, ingesta de alcohol e insuficiencia renal [132].Teniendo en cuenta estos resultados, se ha intentado estimar la incidencia de HTA en pacientes con HU en base a revisiones realizadas sobre trabajos publicados. Esta incidencia podría variar entre el 13% mostrado por la revisión sistemática de Grayson et al, basada en los datos de 55.607 sujetos incluidos en 18 estudios de cohortes [133], y el 25% mostrado por el trabajo Perlstein et al [132].

El análisis longitudinal de nuestra cohorte mostró que uno de los factores que condicionaba la incidencia de HU era la HTA, cuyo efecto era independiente del consumo de tiazidas en estos pacientes ya que también lo incluimos en el modelo multivariante de Cox. Por otro lado, en el estudio de la incidencia de eventos CV, también la HTA asociada a la HU mostró mayor incidencia de eventos CV. Estos resultados coinciden con algunas revisiones sistemáticas como la de Gaubert et al, en la que observaron que la HU se asociaba a HTA, y que en los pacientes que presentaban ambos FRCV el riesgo de enfermedad renal era superior, por lo que existe asociación en el daño sobre órganos diana [134]. Por otro lado, un estudio de randomización

mendeliana publicado en 2021, mostró incremento de la incidencia de HTA en pacientes con HU y, además, en los pacientes con ambos FRCV se incrementó el riesgo de enfermedad coronaria y enfermedad arterial periférica [31].

Respecto a los tratamientos utilizados en el abordaje de la HTA, en nuestro trabajo, se hicieron más recomendaciones higiénico-dietéticas en pacientes con valores superiores de ácido úrico, al igual que se les prescribió más tratamiento combinado. Esto parece lógico teniendo en cuenta que la HTA era más frecuente en ese grupo de pacientes, lo que permitió tener similar grado de control de las cifras de presión arterial a pesar de su mayor RCV.

Todos los grupos terapéuticos fueron más utilizados en pacientes con niveles superiores de uricemia, particularmente en mujeres, solamente los diuréticos fueron más utilizados en varones, donde el resto de los fármacos se utilizaron por igual independientemente del nivel de ácido úrico. Las tiazidas, que también se utilizaron progresivamente más con niveles crecientes de uricemia, tienen una estrecha relación causal con la HU [135], que también observamos en nuestro trabajo. Por otra parte, son un tratamiento farmacológico muy utilizado en HTA en nuestro país [50] ya que es uno de los grupos terapéuticos considerados de primera línea en el tratamiento de la HTA [19]. Por todo ello, hemos incluido las tiazidas en todos los análisis multivariantes realizados, acompañando a la HTA, debido al efecto confusor que puede presentar al analizar la asociación entre HTA e HU. Estos análisis mostraron que tanto tiazidas como HTA incrementaban de forma independiente el riesgo de HU. La asociación de HU con las tiazidas es un efecto secundario conocido[135], aunque parece más frecuente en varones [136] y en ancianos en los que la enfermedad renal es más frecuente [137]. Esta asociación además parece resistente al efecto de tratamientos convencionales de HU como el alopurinol [137], lo que podría explicarse por una posible base genética que predisponga a los pacientes consumidores de tiazidas a presentar HU [138]. En cualquier caso, en nuestro estudio los análisis realizados son sólidos en demostrar que la asociación de HU con las tiazidas y la HTA es independiente entre ellas y real.

5.9. LESIÓN DE ÓRGANO SUBCLÍNICA MEDIADA POR HIPERTENSIÓN

Todas las LOMH que analizamos fueron más frecuentes en HU y con niveles crecientes de uricemia, lo que confirmaría que el riesgo asociado a la HU aparece desde valores elevados dentro de la normalidad. Desde el punto de vista fisiopatológico, la asociación del daño de órganos diana con la HU se ha vinculado clásicamente a su efecto combinado con la HTA. El trabajo de Kanbay et al, en una cohorte de más de 4.000 individuos sanos seguidos durante más de 20 años, confirmó la asociación de la HU con la HTA en una primera fase, y posteriormente con el aumento de la rigidez arterial y el deterioro del FGe [130], describiendo de esta forma un continuum cardiovascular. Esta asociación podría tener relación no sólo con la HU sino por la participación de otros FRCV como el IMC, en el desarrollo de HTA, o la edad, en el daño renal[130].

En nuestro trabajo, la presión de pulso (PP) fue la LOMH más frecuente en los pacientes con HU, siendo especialmente frecuente en las mujeres. La prevalencia de PP fue progresivamente mayor con los niveles de uricemia, aunque sólo alcanzó significación estadística en las mujeres; estos resultados son congruentes con las conclusiones de un subanálisis del estudio KNAHNES (*Korean National Health and Nutrition Examination Survey*) que también confirmó una asociación positiva entre HU y PP en mujeres[139].

La segunda LOMH en frecuencia fue la albuminuria que presentó el doble de prevalencia en HU, mostrando un incremento progresivamente con el nivel de ácido úrico, con similar comportamiento en ambos sexos. La asociación entre el daño renal y la HU es bidireccional, causando y agravando una en el desarrollo de la otra [140]. Una revisión sistemática con datos de 131 estudios observacionales prospectivos que incluían 3,5 millones de pacientes, concluyó que la HU se asocia con albuminuria y empeoramiento del FGe y paralelamente se observó que el uso de terapias que disminuyen los niveles de ácido úrico puede mejorar la función renal[141]. El efecto de la HU en el daño renal parece potenciarse con la presencia de otros FRCV, fundamentalmente HTA y DM. El estudio de Wang et al confirmó que en sujetos hipertensos la presencia de HU aceleraba el deterioro del FGe y elevaba la albuminuria, además de presentar mayor prevalencia de ERC [142]. Por otro lado, la albuminuria es más frecuente en pacientes que asocian HU y DM [143], lo que se explica porque los mecanismos implicados en el daño renal son comunes en ambas: activación de la inmunidad innata[144], inflamación[145], estrés oxidativo[146], activación del eje renina-angiotensina[147], disfunción endotelial[148], proliferación de células musculares de la pared vascular [149]que conducen a la glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial del riñón[150]. A su vez, la HU en pacientes con daño renal tiene un papel pronóstico importante. En el estudio URRAH, se analizaron los 21.963 pacientes de su base de datos, con un seguimiento de 9,8 años y concluyeron que la HU es un factor de riesgo para mortalidad CV y total en pacientes con enfermedad renal asociada, tanto los que presentan deterioro del FGe como albuminuria [151].Incluso la albuminuria en pacientes con HU incrementa la mortalidad a 30 días [152].

Por último, la HVI en nuestro estudio presentó mayor prevalencia en los pacientes con HU, sobre todo mujeres, y además mostró un aumento progresivo con los niveles de ácido úrico, siendo especialmente importante en mujeres. La HVI asociada a la HU parece que podría asociarse con la coexistencia de HTA, ya que estudios como STANISLAS con una prevalencia de HTA del 42,9% no observaron asociación mientras que otros estudios, aunque más pequeños con prevalencias más elevadas de HTA o incluyendo sólo pacientes hipertensos sí observaron asociación entre la HU y la HVI [153,154], lo que iría en la línea de los resultados de nuestra muestra, con una prevalencia de HTA en pacientes con HU del 68,6%. Para completar el mecanismo fisiopatológico que explica la asociación entre HU e HVI, la coexistencia de alteraciones metabólicas como la DM [155] o el SM [115] junto los procesos inflamatorios que se activan [156] y la resistencia periférica a insulina [121–124] jugarían un papel decisivo en el daño orgánico.

El análisis realizado para las LOMH por cuartiles de uricemia nos ha permitido comprobar que no sólo son más frecuentes en HU, sino que su prevalencia aumenta progresivamente con los niveles de ácido úrico, lo que respalda la hipótesis de que el RCV asociado a la HU no se inicia en los valores clásicos, sino que ya previamente existe un incremento del riesgo. En este sentido, varios estudios han demostrado la asociación de LOMH con el incremento progresivo de la uricemia, como son la rigidez de la pared arterial [38,157], el número y extensión de las placas de aterosclerosis en individuos sin ECV[157,158] o el grosor de la íntima-media (GIM) de la carótida[159].

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.10. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Previamente hemos comentado que la asociación entre HU y enfermedad renal es bidireccional [140] y que están implicados múltiples mecanismos fisiopatológicos ya comentados [144–150].

En nuestro trabajo hemos observado que, tanto conjunta como individualmente, albuminuria y deterioro del FGe, son más frecuentes en pacientes con HU y que son más frecuentes a medida que son superiores los valores de uricemia; resultados que coinciden exactamente con el estudio KNOW-CKD (*KoreaN cohort Study for outcomes in patients With Chronic Kidney Disease*)[160], estudio prospectivo como el nuestro. A su vez, la coexistencia con otros FRCV podría explicar el daño renal asociado a la HU. Así la HTA, que ha sido muy frecuente en los pacientes con HU en nuestra muestra, potencia mecanismos fisiopatológicos que ya están activos en HU como es la inflamación [134], vehiculizada a través de la proteína C reactiva ultrasensible [161], y el sistema renina-angiotensina que también participa en el daño renal [162], que actuarían conjuntamente en el daño renal asociado a HU [163]. La coexistencia con la DM también tiene implicaciones en el pronóstico renal, de tal forma que la presencia de HU incrementa el riesgo de ERC en pacientes con diagnóstico de DM [164].

Por lo tanto, ante la presencia de HU y para estudiar la asociación con la ERC, debemos incluir la HTA, pero también trastornos metabólicos como la DM o el SM [165].Por todo ello, se recomienda la identificación de lesiones renales desde estadios iniciales de HU para poder identificar sujetos de mayor RCV [166].

Pero, como hemos indicado al inicio de este apartado, no sólo la HU es causa de ERC. En nuestro trabajo hemos analizado la incidencia de HU y la variable que más influyó en el desarrollo de HU fue la ERC, que a su vez estaba condicionada por otros FRCV como la HTA.

Actualmente, no parece que el descenso de uricemia con los tratamientos disponibles tenga efecto en el pronóstico renal de los pacientes [167–170].

5.11. RIESGO CARDIOVASCULAR ESTIMADO POR SCORE

En los párrafos anteriores hemos destacado que en los pacientes con HU la prevalencia de otros FRCV, LOMH, enfermedad renal y ECV eran claramente superior. Además, prácticamente en todos ellos, la prevalencia aumentaba paralelamente al incremento de los niveles de ácido úrico. No podemos aportar resultados de otros trabajos en esta línea, porque no se han realizado estudios que analicen la asociación entre la HU y el RCV estimado, aunque sí con la incidencia de ECV. En cualquier caso, nuestros resultados expuestos hasta ahora son coincidentes con los resultados de otros trabajos, por lo que la estimación del RCV en esos trabajos será similar a la obtenida por nosotros.

Además de los mecanismos fisiopatológicos descritos en la asociación entre HU y otros FRCV o ECV, la carga genética tiene un papel muy relevante en la presencia de HU, aunque los estudios mendelianos realizados reflejan que la asociación con los eventos CV es muy débil [25,171]

Lógicamente, el RCV estimado en pacientes con HU es más elevado, ya que la prevalencia de otros FRCV, ECV previa e, incluso, ERC es superior en este grupo. El verdadero análisis entendemos que debe centrarse en la coexistencia de esas enfermedades, pero también de la incidencia de nuevos eventos, independientemente del RCV que estimemos.

USC
DE COMPOSTELA

5.12. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las limitaciones generales del estudio IBERICAN ya han sido previamente publicadas [50,172] por lo que sólo las comentaremos brevemente a continuación. En primer lugar, debemos comentar que la muestra está reclutada entre los pacientes que acuden a consulta, por lo tanto, es una muestra clínica, no extrapolable a población general; en este caso, no afecta al cálculo de los riesgos relativos de la asociación entre variables y la incidencia de eventos CV, que es el objetivo principal del estudio IBERICAN en general y de esta tesis en particular. En segundo lugar, los facultativos no fueron seleccionados de forma aleatoria, ya que su participación fue voluntaria, esto hace que posiblemente participen los médicos más motivados en la identificación y abordaje del RCV, lo que condiciona un mejor control de sus pacientes; en cualquier caso, esto representaría el mejor escenario posible y no repercutiría negativamente en el pronóstico de los pacientes incluidos, por lo que entendemos que los resultados son igualmente válidos. En tercer lugar, no están igualmente representadas todas las CCAA, habiendo diferencias en el porcentaje de pacientes que participan de cada una de ellas, por lo que hay un evidente sesgo de selección al reclutarse más pacientes de unas poblaciones que de otras, sin embargo, la distribución territorial de los FRCV no corresponde a los objetivos del estudio y el cálculo del tamaño muestral se ha hecho basándonos en una estimación de los eventos CV a nivel nacional. En cuarto lugar, la medición de determinadas variables se ha realizado con dispositivos disponibles en la consulta y, por lo tanto, no validados periódicamente, pero que este es un aspecto que refleja la práctica clínica habitual que es en la que se realiza la toma de decisiones.

Los análisis realizados en particular para esta tesis también presentan algunas limitaciones. Por un lado, el reclutamiento de los pacientes de la muestra a lo largo de 4 años hace que los últimos pacientes reclutados tengan poco tiempo de seguimiento en comparación con los primeros pacientes incluidos en el estudio. Aunque nuestros resultados son coincidentes con lo publicado hasta el momento, debemos ser cautelosos en su interpretación. Por otro lado, los análisis no se realizaron en un laboratorio centralizado y se han registrado los valores aportados por los laboratorios de referencia para cada centro de salud que participa en el estudio; en cualquier caso, esto refleja los resultados de la práctica clínica, que es el contexto en el que se está desarrollando el estudio IBERICAN. Para terminar, cabe mencionar que no se han excluido los pacientes ya diagnosticados de HU y que recibían tratamiento farmacológico, ya que se estarían clasificando como “sanos” pacientes que deberían estar en el grupo de HU; a esto debemos añadir que los tratamientos farmacológicos no han demostrado modificar el pronóstico cardiovascular, por lo que obtendríamos mayor incidencia de eventos en el grupo de sanos en comparación con el grupo de pacientes con HU. En todo caso, los resultados obtenidos son muy sólidos a favor del efecto de la HU como FRCV para el desarrollo de eventos CV, y podemos aceptar que esta limitación esté teniendo cierto efecto en la clasificación por cuartiles, lo que hace no hayamos obtenido diferencias claras entre los diferentes niveles de uricemia, particularmente en varones.

A pesar de lo expuesto, los resultados presentados son biológicamente plausibles y concordantes con la mayoría de los autores y con los estudios más importantes a nivel internacional, por lo que, aunque provisionales, los resultados actuales presentados en esta tesis, es probable que se parezcan mucho a los resultados finales.

Consideramos que, una vez analizadas estas posibles limitaciones del estudio que no afectan a los objetivos principales del trabajo, la metodología, el tamaño de la muestra y la selección consecutiva de los pacientes por el médico proporcionan fortaleza al estudio, y creemos que sus

resultados pueden ser razonablemente representativos de este grupo de pacientes asistidos en AP.

Para poder completar el estudio del papel del ácido úrico en el pronóstico CV deberíamos disponer de más tiempo de evolución de nuestra cohorte que nos permita establecer con una potencia estadística suficiente si hay cambios en la incidencia de eventos CV para los niveles de uricemia. Además, sería necesario establecer mejor el papel fisiopatológico del ácido úrico en la génesis de la placa de aterosclerosis y, por supuesto, investigar qué estrategias terapéuticas permiten reducir la uricemia y, con ello, reducir el RCV asociado.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

6. CONCLUSIONES

Ante los resultados planteados, podemos concluir que:

- La hiperuricemia, definida clásicamente, asocia mayor riesgo pronóstico de desarrollar eventos cardiovasculares. Además, se ha observado un efecto nivel dependiente, particularmente en mujeres, que confirma que a mayor nivel de uricemia mayor es la tasa de eventos cardiovasculares.
- Los niveles intermedios de uricemia, en el rango alto de normalidad, especialmente en mujeres, pueden ser indicativos de mayor riesgo de eventos cardiovasculares.
- Los pacientes con hiperuricemia tienen mayor prevalencia de todos los factores de riesgo cardiovascular y se observa una prevalencia creciente con los niveles de uricemia, con excepción del tabaquismo que no mostró diferencias.
- La presencia de lesión de órgano diana mediada por hipertensión fue más frecuente en los pacientes con hiperuricemia, sin embargo, sólo la presión de pulso mayor de sesenta mm de mercurio en mayores de sesenta y cinco años, la albuminuria y la hipertrofia ventricular izquierda alcanzaron significación estadística. En el caso particular de la hipertrofia ventricular izquierda además mostró un crecimiento gradual con los niveles de uricemia.
- Las enfermedades cardiovasculares fueron más prevalentes en los pacientes con hiperuricemia, particularmente la fibrilación auricular y la insuficiencia cardiaca. No se observaron incrementos significativos en los valores de normalidad.
- Las tiazidas tienen un efecto importante en el desarrollo de la hiperuricemia, sin embargo, la hipertensión arterial y la enfermedad renal crónica son causas importantes de hiperuricemia, independientes de las tiazidas.
- El análisis de riesgo de hiperuricemia en relación a los hábitos de vida, se demostró que a mayor número de hábitos poco saludables, mayor es la incidencia de hiperuricemia, incluso en sujetos sanos, sin enfermedad cardiovascular, ni factores de riesgo cardiovascular.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística (INE) *Defunciones Según La Causa de Muerte. Enero-Mayo 2019 y 2020*; Madrid, 2020;

2. Soriano, J.B.; Rojas-Rueda, D.; Alonso, J.; Antó, J.M.; Cardona, P.-J.; Fernández, E.; Garcia-Basteiro, A.L.; Benavides, F.G.; Glenn, S.D.; Krish, V.; et al. La Carga de Enfermedad En España: Resultados Del Estudio de La Carga Global de Las Enfermedades 2016. *Medicina Clínica* **2018**, *151*, 171–190, doi:10.1016/j.medcli.2018.05.011.

3. Villar Alvarez, F.B.B.J.D.C.J.R.A. *Las Enfermedades Cardiovasculares y Sus Factores de Riesgo En España: Hechos y Cifras*; Madrid, 2007;

4. O'Flaherty, M.; Buchan, I.; Capewell, S. Contributions of Treatment and Lifestyle to Declining CVD Mortality: Why Have CVD Mortality Rates Declined so Much since the 1960s? *Heart* **2013**, *99*, 159–162, doi:10.1136/heartjnl-2012-302300.

5. Libby, P.; Ridker, P.M.; Maseri, A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation* **2002**, *105*, 1135–1143, doi:10.1161/hc0902.104353.

6. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social *Encuesta Nacional de Salud*; Madrid, 2020;

7. Visseren, F.L.J.; Mach, F.; Smulders, Y.M.; Carballo, D.; Koskinas, K.C.; Bäck, M.; Benetos, A.; Biffi, A.; Boavida, J.-M.; Capodanno, D.; et al. 2021 ESC Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal* **2021**, 1–111, doi:10.1093/eurheartj/ehab484.

8. Townsend, N.; Wilson, L.; Bhatnagar, P.; Wickramasinghe, K.; Rayner, M.; Nichols, M. Cardiovascular Disease in Europe: Epidemiological Update 2016. *European Heart Journal* **2016**, *37*, 3232–3245, doi:10.1093/eurheartj/ehw334.

9. Roth, G.A.; Johnson, C.O.; Abate, K.H.; Abd-Allah, F.; Ahmed, M.; Alam, K.; Alam, T.; Alvis-Guzman, N.; Ansari, H.; Ärnlöv, J.; et al. The Burden of Cardiovascular Diseases Among US States, 1990-2016. *JAMA Cardiology* **2018**, *3*, 375, doi:10.1001/jamacardio.2018.0385.

10. Bernal-Delgado, E.; García-Armesto, S.; Peiró, S. Atlas of Variations in Medical Practice in Spain: The Spanish National Health Service under Scrutiny. *Health Policy* **2014**, *114*, 15–30, doi:10.1016/j.healthpol.2013.07.013.

USC Universidad

11. Dzau, V.; Braunwald, E. Resolved and Unresolved Issues in the Prevention and Treatment of Coronary Artery Disease: A Workshop Consensus Statement. *American Heart Journal* **1991**, *121*, 1244–1263, doi:10.1016/0002-8703(91)90694-D.

12. Corry, D.B.; Tuck, M.L. Uric Acid and the Vasculature. *Current Hypertension Reports* **2006**, *8*, 116–119, doi:10.1007/s11906-006-0006-y.

13. Pacher, P.; Nivorozhkin, A.; Szabó, C. Therapeutic Effects of Xanthine Oxidase Inhibitors: Renaissance Half a Century after the Discovery of Allopurinol. *Pharmacological Reviews* **2006**, *58*, 87–114, doi:10.1124/pr.58.1.6.

14. Bagnati, M.; Perugini, C.; Cau, C.; Bordone, R.; Albano, E.; Bellomo, G. When and Why a Water-Soluble Antioxidant Becomes pro-Oxidant during Copper-Induced Low-Density Lipoprotein Oxidation: A Study Using Uric Acid. *Biochem J* **1999**, *340 (Pt 1*, 143–152.

15. Rao, G.N.; Corson, M.A.; Berk, B.C. Uric Acid Stimulates Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation by Increasing Platelet-Derived Growth Factor A-Chain Expression. *J Biol Chem* **1991**, *266*, 8604–8608.

16. Kanellis, J.; Watanabe, S.; Li, J.H.; Kang, D.H.; Li, P.; Nakagawa, T.; Wamsley, A.; Sheikh-Hamad, D.; Lan, H.Y.; Feng, L.; et al. Uric Acid Stimulates Monocyte Chemoattractant Protein-1 Production in Vascular Smooth Muscle Cells Via Mitogen-Activated Protein Kinase and Cyclooxygenase-2. *Hypertension* **2003**, *41*, 1287–1293, doi:10.1161/01.HYP.0000072820.07472.3B.

17. PATETSIOS, P.; RODINO, W.; WISSELINK, W.; BRYAN, D.; KIRWIN, J.D.; PANETTA, T.F. Identification of Uric Acid in AorticAneurysms and Atherosclerotic Artery. *Ann N Y Acad Sci* **1996**, *800*, 243–245, doi:10.1111/j.1749-6632.1996.tb33318.x.

18. Ndrepepa, G. Uric Acid and Cardiovascular Disease. *Clinica Chimica Acta* **2018**, *484*, 150–163, doi:10.1016/j.cca.2018.05.046.

19. Williams, B.; Mancia, G.; Spiering, W.; Rosei, E.A.; Azizi, M.; Burnier, M.; Clement, D.; Coca, A.; de Simone, G.; Dominiczak, A.; et al. *2018 Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension ESC/ESH Task Force for the Management of Arterial Hypertension*; 2018; Vol. 36; ISBN 0000000000.

20. Desideri, G.; Castaldo, G.; Lombardi, A.; Mussap, M.; Testa, A.; Pontremoli, R.; Punzi, L.; Borghi, C. Is It Time to Revise the Normal Range of Serum Uric Acid Levels? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **2014**, *18*, 1295–1306.

21. Verdecchia, P.; Schillaci, G.; Reboldi, G.; Santeusanio, F.; Porcellati, C.; Brunetti, P. Relation Between Serum Uric Acid and Risk of Cardiovascular Disease in Essential Hypertension. *Hypertension* **2000**, *36*, 1072–1078, doi:10.1161/01.HYP.36.6.1072.

USC

22. Glantzounis, G.; Tsimoyiannis, E.; Kappas, A.; Galaris, D. Uric Acid and Oxidative Stress. *Current Pharmaceutical Design* **2005**, *11*, 4145–4151, doi:10.2174/138161205774913255.

23. Maloberti, A.; Giannattasio, C.; Bombelli, M.; Desideri, G.; Cicero, A.F.G.; Muiesan, M.L.; Rosei, E.A.; Salvetti, M.; Ungar, A.; Rivasi, G.; et al. Hyperuricemia and Risk of Cardiovascular Outcomes: The Experience of the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) Project. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention* **2020**, *27*, 121–128, doi:10.1007/s40292-020-00368-z.

24. Tin, A.; Marten, J.; Halperin Kuhns, V.L.; Li, Y.; Wuttke, M.; Kirsten, H.; Sieber, K.B.; Qiu, C.; Gorski, M.; Yu, Z.; et al. Target Genes, Variants, Tissues and Transcriptional Pathways Influencing Human Serum Urate Levels. *Nature Genetics* **2019**, *51*, 1459–1474, doi:10.1038/s41588-019-0504-x.

25. Efstathiadou, A.; Gill, D.; McGrane, F.; Quinn, T.; Dawson, J. Genetically Determined Uric Acid and the Risk of Cardiovascular and Neurovascular Diseases: A Mendelian Randomization Study of Outcomes Investigated in Randomized Trials. *J Am Heart Assoc* **2019**, *8*, doi:10.1161/JAHA.119.012738.

26. Cinza Sanjurjo, S.; Prieto Díaz, M.Á.; Llisterri Caro, J.L.; Barquilla García, A.; Rodríguez Padial, L.; Vidal Pérez, R.; Rodríguez Roca, G.C.; Badimón Maestro, J.J.; Pallarés Carratalá, V. Prevalencia de Obesidad y Comorbilidad Cardiovascular Asociada En Los Pacientes Incluidos En El Estudio IBERICAN (Identificación de La PoBlación Española de RIesgo CArdiovascular y ReNal). *Medicina de Familia. SEMERGEN* **2019**, *45*, 311–322, doi:10.1016/j.semerg.2018.11.003.

27. Lurbe, E.; Torro, M.I.; Alvarez-Pitti, J.; Redon, J.; Borghi, C.; Redon, P. Uric Acid Is Linked to Cardiometabolic Risk Factors in Overweight and Obese Youths. *Journal of Hypertension* **2018**, *36*, 1840–1846, doi:10.1097/HJH.0000000000001814.

28. Rocha, E.P.A.A.; Vogel, M.; Stanik, J.; Pietzner, D.; Willenberg, A.; Körner, A.; Kiess, W. Serum Uric Acid Levels as an Indicator for Metabolically Unhealthy Obesity in Children and Adolescents. *Hormone Research in Paediatrics* **2018**, *90*, 19–27, doi:10.1159/000490113.

29. Liu, L.; Gu, Y.; Li, C.; Zhang, Q.; Meng, G.; Wu, H.; Du, H.; Shi, H.; Xia, Y.; Guo, X.; et al. Serum Uric Acid Is an Independent Predictor for Developing Prehypertension: A Population-Based Prospective Cohort Study. *Journal of Human Hypertension* **2017**, *31*, 116–120, doi:10.1038/jhh.2016.48.

30. Taniguchi, Y.; Hayashi, T.; Tsumura, K.; Endo, G.; Fujii, S.; Okada, K. Serum Uric Acid and the Risk for Hypertension and Type 2 Diabetes in Japanese Men: The Osaka Health Survey. *Journal of Hypertension* **2001**, *19*, 1209–1215, doi:10.1097/00004872-200107000-00005.

31. Gill, D.; Cameron, A.C.; Burgess, S.; Li, X.; Doherty, D.J.; Karhunen, V.; Abdul-Rahim, A.H.; Taylor-Rowan, M.; Zuber, V.; Tsao, P.S.; et al. Urate, Blood Pressure, and Cardiovascular Disease: Evidence from Mendelian Randomization and Meta-

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO

Analysis of Clinical Trials. *Hypertension* **2021**, 383–392, doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16547.

32. Chen, Y.Y.; Kao, T.W.; Yang, H.F.; Chou, C.W.; Wu, C.J.; Lai, C.H.; Sun, Y.S.; Wang, C.C.; Chen, W.L. The Association of Uric Acid with the Risk of Metabolic Syndrome, Arterial Hypertension or Diabetes in Young Subjects- An Observational Study. *Clinica Chimica Acta* **2018**, *478*, 68–73, doi:10.1016/j.cca.2017.12.038.

33. Keerman, M.; Yang, F.; Hu, H.; Wang, J.; Wang, F.; Li, Z.; Yuan, J.; Yao, P.; Zhang, X.; Guo, H.; et al. Mendelian Randomization Study of Serum Uric Acid Levels and Diabetes Risk: Evidence from the Dongfeng-Tongji Cohort. *BMJ Open Diabetes Research and Care* **2020**, *8*, 1–10, doi:10.1136/bmjdrc-2019-000834.

34. Zhao, D.; Liu, H.; Dong, P. Empagliflozin Reduces Blood Pressure and Uric Acid in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Human Hypertension* **2019**, *33*, 327–339, doi:10.1038/s41371-018-0134-2.

35. Osgood, K.; Krakoff, J.; Thearle, M. Serum Uric Acid Predicts Both Current and Future Components of the Metabolic Syndrome. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* **2013**, *11*, 157–162, doi:10.1089/met.2012.0151.

36. Wang, L.; Zhang, T.; Liu, Y.; Tang, F.; Xue, F. Association of Serum Uric Acid with Metabolic Syndrome and Its Components: A Mendelian Randomization Analysis. *BioMed Research International* **2020**, *2020*, doi:10.1155/2020/6238693.

37. Tanaka, T.; Milaneschi, Y.; Zhang, Y.; Becker, K.G.; Zukley, L.; Ferrucci, L. A Double Blind Placebo Controlled Randomized Trial of the Effect of Acute Uric Acid Changes on Inflammatory Markers in Humans: A Pilot Study. *PLoS ONE* **2017**, *12*, 1–19, doi:10.1371/journal.pone.0181100.

38. Ding, X.H.; Wang, X.; Cao, R.; Yang, X.; Xiao, W.; Zhang, Y.; Bai, Y.; Wu, H.; Ye, P. A Higher Baseline Plasma Uric Acid Level Is an Independent Predictor of Arterial Stiffness a Community-Based Prospective Study. *Medicine (United States)* **2017**, *96*, 1–7, doi:10.1097/MD.0000000000005957.

39. Franssen, W.M.A.; Beyens, M.; Hatawe, T. al; Frederix, I.; Verboven, K.; Dendale, P.; Eijnde, B.O.; Massa, G.; Hansen, D. Cardiac Function in Adolescents with Obesity: Cardiometabolic Risk Factors and Impact on Physical Fitness. *International Journal of Obesity* **2019**, *43*, 1400–1410, doi:10.1038/s41366-018-0292-x.

40. Chang, H.-Y.; Lee, P.-H.; Lei, C.-C.; Tung, C.-W.; Hsu, Y.-C.; Huang, T.-J.; Lu, L.; Lin, C.-L. Hyperuricemia Is an Independent Risk Factor for New Onset Micro-Albuminuria in a Middle-Aged and Elderly Population: A Prospective Cohort Study in Taiwan. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e61450, doi:10.1371/journal.pone.0061450.

41. Qin, G.; Chen, Z.; Su, W.; Geng, X.; Chen, X.; Xu, X.; Pan, W. Clinical Usefulness of Metabolic Risk Factors to Identify Young Asymptomatic Women Adults with Subclinical Atherosclerosis. *Medicine (United States)* **2017**, *96*, 1–5, doi:10.1097/MD.0000000000006237.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO

42. de Leeuw, P.W.; Thijs, L.; Birkenhäger, W.H.; Voyaki, S.M.; Efstratopoulos, A.D.; Fagard, R.H.; Leonetti, G.; Nachev, C.; Petrie, J.C.; Rodicio, J.L.; et al. Prognostic Significance of Renal Function in Elderly Patients with Isolated Systolic Hypertension: Results from the Syst-Eur Trial. *Journal of the American Society of Nephrology* **2002**, *13*, 2213–2222, doi:10.1097/01.ASN.0000027871.86296.92.

43. Culleton, B.F.; Larson, M.G.; Kannel, W.B.; Levy, D. Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death: The Framingham Heart Study. *Annals of Internal Medicine* **1999**, *131*, 7, doi:10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003.

44. Franse, L. v.; Pahor, M.; Bari, M. di; Shorr, R.I.; Wan, J.Y.; Somes, G.W.; Applegate, W.B. Serum Uric Acid, Diuretic Treatment and Risk of Cardiovascular Events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Journal of Hypertension* **2000**, *18*, 1149–1154, doi:10.1097/00004872-200018080-00021.

45. Ioachimescu, A.G.; Brennan, D.M.; Hoar, B.M.; Hazen, S.L.; Hoogwerf, B.J. Serum Uric Acid Is an Independent Predictor of All-Cause Mortality in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease: A Preventive Cardiology Information System (PreCIS) Database Cohort Study. *Arthritis and Rheumatism* **2008**, *58*, 623–630, doi:10.1002/art.23121.

46. Mazidi, M.; Katsiki, N.; Mikhailidis, D.P.; Banach, M. Associations of Serum Uric Acid with Total and Cause-Specific Mortality: Findings from Individuals and Pooling Prospective Studies. *Atherosclerosis* **2020**, *296*, 49–58, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.019.

47. Borghi, C.; Rodriguez-Artalejo, F.; de Backer, G.; Dallongeville, J.; Medina, J.; Nuevo, J.; Guallar, E.; Perk, J.; Banegas, J.R.; Tubach, F.; et al. Serum Uric Acid Levels Are Associated with Cardiovascular Risk Score: A Post Hoc Analysis of the EURIKA Study. *International Journal of Cardiology* **2018**, *253*, 167–173, doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.045.

48. Llisterri Caro, J.L.; Vergara Martín, J. La Investigación Como Fuente de Sostenibilidad Del Sistema Sanitario En Atención Primaria. *SEMERGEN - Medicina de Familia* **2014**, *40*, 53, doi:10.1016/j.semerg.2013.06.012.

49. IBERICAN, C.C. estudio IBERICAN: ¿el Framingham Español? *SEMERGEN - Medicina de Familia* **2015**, *41*, 1–2, doi:10.1016/j.semerg.2014.12.002.

50. Cinza Sanjurjo, S.; Llisterri Caro, J.L.; Barquilla García, A.; Polo García, J.; Velilla Zancada, S.; Rodríguez Roca, G.C.; Micó Pérez, R.M.; Martín Sánchez, V.; Prieto Díaz, M.Á. Descripción de La Muestra, Diseño y Métodos Del Estudio Para La Identificación de La Población Española de Riesgo Cardiovascular y Renal (IBERICAN). *Medicina de Familia. SEMERGEN* **2020**, *46*, 4–15, doi:10.1016/j.semerg.2019.10.006.

51. Peduzzi, P.; Concato, J.; Kemper, E.; Holford, T.R.; Feinstein, A.R. A Simulation Study of the Number of Events per Variable in Logistic Regression Analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* **1996**, *49*, 1373–1379, doi:10.1016/S0895-4356(96)00236-3.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO

52. Núñez, E.; Steyerberg, E.W.; Núñez, J. Estrategias Para La Elaboración de Modelos Estadísticos de Regresión. *Revista Española de Cardiología* **2011**, *64*, 501–507, doi:10.1016/j.recesp.2011.01.019.

53. Mancia, G.; Fagard, R.; Narkiewicz, K.; Redón, J.; Zanchetti, A.; Böhm, M.; Christiaens, T.; Cifkova, R.; De Backer, G.; Dominiczak, A.; et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* **2013**, *31*, 1281–1357, doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

54. Marrugat, J.; Elosua, R.; Martí, H. Epidemiología de La Cardiopatía Isquémica En España: Estimación Del Número de Casos y de Las Tendencias Entre 1997 y 2005. *Revista Española de Cardiología* **2002**, *55*, 337–346, doi:10.1016/S0300-8932(02)76611-6.

55. Fiol, M.; Cabadés, A.; Sala, J.; Marrugat, J.; Elosua, R.; Vega, G.; José Tormo Díaz, M.; Segura, A.; Aldasoro, E.; Moreno-Iribas, C.; et al. Variabilidad En El Manejo Hospitalario Del Infarto Agudo de Miocardio En España. Estudio IBERICA (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda). *Revista Española de Cardiología* **2001**, *54*, 443–452, doi:10.1016/S0300-8932(01)76332-4.

56. Marrugat, J.; Sanz, G.; Masiá, R.; Valle, V.; Molina, L.; Cardona, M.; Sala, J.; Serés, L.; Szescielinski, L.; Albert, X.; et al. Six-Month Outcome in Patients With Myocardial Infarction Initially Admitted to Tertiary and Nontertiary Hospitals Fn1fn1This Project Was Funded by Grant 92/0009 from the Fondo de Investigación Sanitaria, Madrid and by Grant CIRIT/SGR 9500167 from the Gene. *J Am Coll Cardiol* **1997**, *30*, 1187–1192, doi:10.1016/S0735-1097(97)00312-4.

57. Gispert Magarolas, R.; Barés Marcano, M.A.; Freitas Ramírez, A.; Torné Farré, M.; Puigdefàbregas Serra, A.; Alberquilla, Á.; Albert, X.; Alfonso, J.L.; Caminal, J.; Fernández-Cuenca, R.; et al. Medida Del Resultado de Las Intervenciones Sanitarias En España: Una Aproximación Mediante El Análisis Temporal y Espacial de La Mortalidad Evitable Entre 1986-2001. *Revista Española de Salud Pública* **2006**, *80*, doi:10.1590/S1135-57272006000200004.

58. Davies, M.J.; D'Alessio, D.A.; Fradkin, J.; Kernan, W.N.; Mathieu, C.; Mingrone, G.; Rossing, P.; Tsapas, A.; Wexler, D.J.; Buse, J.B. Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* **2018**, *61*, 2461–2498, doi:10.1007/s00125-018-4729-5.

59. José Juan Alemán Sánchez Sara Artola Menéndez *Guía de Diabetes Tipo 2 Para Clínicos : Recomendaciones de La RedGDPS*; ISBN 9788494400766.

60. Mach, F.; Baigent, C.; Catapano, A.L.; Koskinas, K.C.; Casula, M.; Badimon, L.; Chapman, M.J.; De Backer, G.G.; Delgado, V.; Ference, B.A.; et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *European Heart Journal* **2020**, *41*, 111–188, doi:10.1093/eurheartj/ehz455.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO

61. Piepoli, M.F.; Hoes, A.W.; Agewall, S.; Albus, C.; Brotons, C.; Catapano, A.L.; Cooney, M.-T.; Corrà, U.; Cosyns, B.; Deaton, C.; et al. 2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal* **2016**, *37*, 2315–2381, doi:10.1093/eurheartj/ehw106.

62. Alberti, K.G.M.M.; Eckel, R.H.; Grundy, S.M.; Zimmet, P.Z.; Cleeman, J.I.; Donato, K.A.; Fruchart, J.-C.; James, W.P.T.; Loria, C.M.; Smith, S.C. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation* **2009**, *120*, 1640–1645, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.

63. World Health Organization *Tobacco or Health : A Global Status Report*; 1997;

64. ANDERSON, P.; CREMONA, A.; PATON, A.; TURNER, C.; WALLACE, P. The Risk of Alcohol. *Addiction* **1993**, *88*, 1493–1508, doi:10.1111/j.1360-0443.1993.tb03135.x.

65. KDIGO *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*; 2012;

66. Gorostidi, M.; Santamar??a, R.; Alc??zar, R.; Fern??ndez-Fresnedo, G.; Galcer??n, J.M.; Goicoechea, M.; Oliveras, A.; Portol??s, J.; Rubio, E.; Segura, J.; et al. Documento de La Sociedad Espa??Ola de Nefrolog??A Sobre Las Gu??As KDIGO Para La Evaluaci??N y El Tratamiento de La Enfermedad Renal Cr??Nica. *Nefrologia* **2014**, *34*, 302–316, doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12464.

67. Matsushita, K.; Mahmoodi, B.K.; Woodward, M.; Emberson, J.R.; Jafar, T.H.; Jee, S.H.; Polkinghorne, K.R.; Shankar, A.; Smith, D.H.; Tonelli, M.; et al. Comparison of Risk Prediction Using the CKD-EPI Equation and the MDRD Study Equation for Estimated Glomerular Filtration Rate. *JAMA* **2012**, *307*, doi:10.1001/jama.2012.3954.

68. Conroy, R. Estimation of Ten-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Europe: The SCORE Project. *European Heart Journal* **2003**, *24*, 987–1003, doi:10.1016/S0195-668X(03)00114-3.

69. Panagiotakos, D.B.; Pitsavos, C.; Stefanadis, C. Dietary Patterns: A Mediterranean Diet Score and Its Relation to Clinical and Biological Markers of Cardiovascular Disease Risk. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* **2006**, *16*, 559–568, doi:10.1016/j.numecd.2005.08.006.

70. de Magalhães, E.L.G.; Juvanhol, L.L.; da Silva, D.C.G.; Ferreira, F.G.; Roberto, D.M.T.; Hinnig, P. de F.; Longo, G.Z. Uric Acid: A New Marker for Metabolic Syndrome? Results of a Population-Based Study with Adults. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* **2021**, *31*, 2077–2080, doi:10.1016/j.numecd.2021.03.012.

71. Ndrepepa, G.; Braun, S.; Haase, H.U.; Schulz, S.; Ranftl, S.; Hadamitzky, M.; Mehilli, J.; Schömig, A.; Kastrati, A. Prognostic Value of Uric Acid in Patients with Acute Coronary Syndromes. *American Journal of Cardiology* **2012**, *109*, 1260–1265, doi:10.1016/j.amjcard.2011.12.018.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO

72. Lim, S.S.; Yang, Y.L.; Chen, S.C.; Wu, C.H.; Huang, S.S.; Chan, W.L.; Lin, S.J.; Chen, J.W.; Chou, C.Y.; Pan, J.P.; et al. Association of Variability in Uric Acid and Future Clinical Outcomes of Patient with Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Atherosclerosis* **2020**, *297*, 40–46, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.025.

73. Jenkins, A.J.; Braffett, B.H.; Basu, A.; Bebu, I.; Dagogo-Jack, S.; Orchard, T.J.; Wallia, A.; Lopes-Virella, M.F.; Garvey, W.T.; Lachin, J.M.; et al. Serum Urate and Cardiovascular Events in the DCCT/EDIC Study. *Sci Rep* **2021**, *11*, 14182, doi:10.1038/s41598-021-90785-4.

74. Tian, X.; Wang, A.; Zuo, Y.; Chen, S.; Ma, Y.; Han, X.; Zhang, L.; Wu, S.; Luo, Y. Changes in Serum Uric Acid and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in the General Population. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* **2021**, *31*, 1401–1409, doi:10.1016/j.numecd.2020.12.034.

75. Zitt, E.; Fischer, A.; Lhotta, K.; Concin, H.; Nagel, G. Sex- and Age-Specific Variations, Temporal Trends and Metabolic Determinants of Serum Uric Acid Concentrations in a Large Population-Based Austrian Cohort. *Scientific Reports* **2020**, *10*, 7578, doi:10.1038/s41598-020-64587-z.

76. Elisabeth, A.E.; Choi, H.K. Menopause, Postmenopausal Hormone Use and Serum Uric Acid Levels in US Women - The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Research and Therapy* **2008**, *10*, 1–7, doi:10.1186/ar2519.

77. Lin, Y.K.; Lin, Y.P.; Lee, J.T.; Lin, C.S.; Wu, T.J.; Tsai, K.Z.; Su, F.Y.; Kwon, Y.; Hoshide, S.; Lin, G.M. Sex-Specific Association of Hyperuricemia with Cardiometabolic Abnormalities in a Military Cohort: The CHIEF Study. *Medicine (United States)* **2020**, *99*, doi:10.1097/MD.0000000000019535.

78. Sun, Y.; Zhang, H.; Tian, W.; Shi, L.; Chen, L.; Li, J.; Zhao, S.; Qi, G. Association between Serum Uric Acid Levels and Coronary Artery Disease in Different Age and Gender: A Cross-Sectional Study. *Aging Clinical and Experimental Research* **2019**, *31*, 1783–1790, doi:10.1007/s40520-019-01137-2.

79. Casiglia, E.; Tikhonoff, V.; Virdis, A.; Masi, S.; Barbagallo, C.M.; Bombelli, M.; Bruno, B.; Cicero, A.F.G.; Cirillo, M.; Cirillo, P.; et al. Serum Uric Acid and Fatal Myocardial Infarction: Detection of Prognostic Cut-off Values: The URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) Study. *Journal of Hypertension* **2020**, *38*, 412–419, doi:10.1097/HJH.0000000000002287.

80. Pillinger, M.H.; Bangalore, S.; Klein, A.B.; Baumgartner, S.; Morlock, R. Cardiovascular Disease and Gout: Real-World Experience Evaluating Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Health Care Utilization. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* **2017**, *23*, 677–683, doi:10.18553/jmcp.2017.23.6.677.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO

81. Chen, P.-H.; Chen, Y.-W.; Liu, W.-J.; Hsu, S.-W.; Chen, C.-H.; Lee, C.-L. Approximate Mortality Risks between Hyperuricemia and Diabetes in the United States. *Journal of Clinical Medicine* **2019**, *8*, 2127, doi:10.3390/jcm8122127.

82. Ranjith, N.; Myeni, N.N.; Sartorius, B.; Mayise, C. Association between Hyperuricemia and Major Adverse Cardiac Events in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* **2017**, *15*, 18–25, doi:10.1089/met.2016.0032.

83. Zhang, C.; Jiang, L.; Xu, L.; Tian, J.; Liu, J.; Zhao, X.; Feng, X.; Wang, D.; Zhang, Y.; Sun, K.; et al. Implications of Hyperuricemia in Severe Coronary Artery Disease. *American Journal of Cardiology* **2019**, *123*, 558–564, doi:10.1016/j.amjcard.2018.11.027.

84. Cheng, Z.; Zheng, T.; Zhang, D.; Yang, J.; Hu, X.; Yin, C.; Ren, X.; Li, J.; Shi, D.; Li, N.; et al. High-Level Uric Acid in Asymptomatic Hyperuricemia Could Be an Isolated Risk Factor of Cardio-Cerebrovascular Diseases: A Prospective Cohort Study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* **2021**, *31*, 3415–3425, doi:10.1016/j.numecd.2021.08.043.

85. Gaubert, M.; Marlinge, M.; Alessandrini, M.; Laine, M.; Bonello, L.; Fromonot, J.; Cautela, J.; Thuny, F.; Barraud, J.; Mottola, G.; et al. Uric Acid Levels Are Associated with Endothelial Dysfunction and Severity of Coronary Atherosclerosis during a First Episode of Acute Coronary Syndrome. *Purinergic Signalling* **2018**, *14*, 191–199, doi:10.1007/s11302-018-9604-9.

86. Chaudhary, N.S.; Bridges, S.L.; Saag, K.G.; Rahn, E.J.; Curtis, J.R.; Gaffo, A.; Limdi, N.A.; Levitan, E.B.; Singh, J.A.; Colantonio, L.D.; et al. Severity of Hypertension Mediates the Association of Hyperuricemia With Stroke in the REGARDS Case Cohort Study. *Hypertension* **2020**, *75*, 246–256, doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13580.

87. Chilunga, F.P.; Henneman, P.; Requena-Méndez, A.; Meeks, K.; Beune, E.; Mannens, M.M.A.M.; Agyemang, C. Hyperuricaemia and Its Association with 10-year Risk of Cardiovascular Disease among Migrant and Non-migrant African Populations: The RODAM Study. *Tropical Medicine & International Health* **2020**, *25*, 496–505, doi:10.1111/tmi.13362.

88. Li, L.; Zhao, M.; Wang, C.; Zhang, S.; Yun, C.; Chen, S.; Cui, L.; Wu, S.; Xue, H. Early Onset of Hyperuricemia Is Associated with Increased Cardiovascular Disease and Mortality Risk. *Clinical Research in Cardiology* **2021**, *110*, 1096–1105, doi:10.1007/s00392-021-01849-4.

89. Eun, Y.; Han, K.-D.; Kim, D.H.; Kim, I.Y.; Park, E.-J.; Lee, S.; Cha, H.-S.; Koh, E.-M.; Lee, J.; Kim, H. Increased Overall Heart Rate Irregularity Risk by Hyperuricemia in the General Population: Results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Medicina (B Aires)* **2020**, *56*, 501, doi:10.3390/medicina56100501.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

90. Lin, W.; Deng, H.; Guo, P.; Liu, F.; Chen, R.; Fang, X.; Zhan, X.; Liao, H.; Huang, W.; Liu, Y.; et al. High Prevalence of Hyperuricaemia and Its Impact on Non-Valvular Atrial Fibrillation: The Cross-Sectional Guangzhou (China) Heart Study. *BMJ Open* **2019**, *9*, e028007, doi:10.1136/bmjopen-2018-028007.

91. Zhang, J.; Zheng, R.; Li, H.; Guo, J. Serum Uric Acid and Incident Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Dose–Response Meta-analysis. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* **2020**, *47*, 1774–1782, doi:10.1111/1440-1681.13374.

92. Wang, X.; Hou, Y.; Wang, X.; Li, Z.; Wang, X.; Li, H.; Shang, L.; Zhou, J.; Zhang, Y.; Ren, M.; et al. Relationship between Serum Uric Acid Levels and Different Types of Atrial Fibrillation: An Updated Meta-Analysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* **2021**, *31*, 2756–2765, doi:10.1016/j.numecd.2021.05.034.

93. Li, S.; Cheng, J.; Cui, L.; Gurol, M.E.; Bhatt, D.L.; Fonarow, G.C.; Benjamin, E.J.; Xing, A.; Xia, Y.; Wu, S.; et al. Cohort Study of Repeated Measurements of Serum Urate and Risk of Incident Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* **2019**, *8*, doi:10.1161/JAHA.119.012020.

94. Hong, M.; Park, J.; Yang, P.; Hwang, I.; Kim, T.; Yu, H.T.; Uhm, J.; Joung, B.; Lee, M.; Jee, S.H.; et al. A Mendelian Randomization Analysis: The Causal Association between Serum Uric Acid and Atrial Fibrillation. *European Journal of Clinical Investigation* **2020**, *50*, 0–2, doi:10.1111/eci.13300.

95. Wełnicki, M.; Gorczyca, I.; Wójcik, W.; Jelonek, O.; Maciorowska, M.; Uziębło-Życzkowska, B.; Wójcik, M.; Błaszczyk, R.; Rajtar-Salwa, R.; Tokarek, T.; et al. Hyperuricemia as a Marker of Reduced Left Ventricular Ejection Fraction in Patients with Atrial Fibrillation: Results of the POL-AF Registry Study. *Journal of Clinical Medicine* **2021**, *10*, 1829, doi:10.3390/jcm10091829.

96. Carnicelli, A.P.; Clare, R.; Chiswell, K.; Lytle, B.; Bjursell, M.; Perl, S.; Andersson, K.; Hedman, K.; Pagidipati, N.; Vemulapalli, S.; et al. Comparison of Characteristics and Outcomes of Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction With Versus Without Hyperuricemia or Gout. *The American Journal of Cardiology* **2020**, *127*, 64–72, doi:10.1016/j.amjcard.2020.04.026.

97. Mantovani, A.; Targher, G.; Temporelli, P.L.; Lucci, D.; Gonzini, L.; Nicolosi, G.L.; Marchioli, R.; Tognoni, G.; Latini, R.; Cosmi, F.; et al. Prognostic Impact of Elevated Serum Uric Acid Levels on Long-Term Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure: A Post-Hoc Analysis of the GISSI-HF (Gruppo Italiano per Lo Studio Della Sopravvivenza Nella Insufficienza Cardiaca-Heart Failure) Trial. *Metabolism: Clinical and Experimental* **2018**, *83*, 205–215, doi:10.1016/j.metabol.2018.02.007.

98. Pavlusova, M.; Jarkovsky, J.; Benesova, K.; Vitovec, J.; Linhart, A.; Widimsky, P.; Spinarova, L.; Zeman, K.; Belohlavek, J.; Malek, F.; et al. Hyperuricemia Treatment in Acute Heart Failure Patients Does Not Improve Their Long-term Prognosis: A Propensity Score Matched Analysis from the AHEAD Registry. *Clinical Cardiology* **2019**, *42*, 720–727, doi:10.1002/clc.23197.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO

99. Huang, G.; Qin, J.; Deng, X.; Luo, G.; Yu, D.; Zhang, M.; Zhou, S.; Wang, L. Prognostic Value of Serum Uric Acid in Patients with Acute Heart Failure: A Meta-Analysis. *Medicine* **2019**, *98*, e14525, doi:10.1097/MD.0000000000014525.

100. Stubnova, V.; Os, I.; Høieggen, A.; Solbu, M.D.; Grundtvig, M.; Westheim, A.S.; Atar, D.; Waldum-Grevbo, B. Gender Differences in Association between Uric Acid and All-Cause Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *BMC Cardiovascular Disorders* **2019**, *19*, 1–10, doi:10.1186/s12872-018-0989-8.

101. Rosa, G.M.; Scagliola, R.; Ghione, P.; Valbusa, A.; Brunelli, C.; Carbone, F.; Montecucco, F.; Monacelli, F. Predictors of Cardiovascular Outcome and Rehospitalization in Elderly Patients with Heart Failure. *European Journal of Clinical Investigation* **2019**, *49*, e13044, doi:10.1111/eci.13044.

102. Mogensen, U.M.; Køber, L.; Jhund, P.S.; Desai, A.S.; Senni, M.; Kristensen, S.L.; Dukát, A.; Chen, C.H.; Ramires, F.; Lefkowitz, M.P.; et al. Sacubitril/Valsartan Reduces Serum Uric Acid Concentration, an Independent Predictor of Adverse Outcomes in PARADIGM-HF. *European Journal of Heart Failure* **2018**, *20*, 514–522, doi:10.1002/ejhf.1056.

103. Selvaraj, S.; Claggett, B.L.; Pfeffer, M.A.; Desai, A.S.; Mc Causland, F.R.; McGrath, M.M.; Anand, I.S.; Veldhuisen, D.J.; Kober, L.; Janssens, S.; et al. Serum Uric Acid, Influence of Sacubitril–Valsartan, and Cardiovascular Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: <scp>PARAGON-HF</Scp>. *European Journal of Heart Failure* **2020**, *22*, 2093–2101, doi:10.1002/ejhf.1984.

104. Luo, Q.; Xia, X.; Li, B.; Lin, Z.; Yu, X.; Huang, F. Serum Uric Acid and Cardiovascular Mortality in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *BMC Nephrology* **2019**, *20*, 1–12, doi:10.1186/s12882-018-1143-7.

105. Filippatos, G.S.; Ahmed, M.I.; Gladden, J.D.; Mujib, M.; Aban, I.B.; Love, T.E.; Sanders, P.W.; Pitt, B.; Anker, S.D.; Ahmed, A. Hyperuricaemia, Chronic Kidney Disease, and Outcomes in Heart Failure: Potential Mechanistic Insights from Epidemiological Data. *European Heart Journal* **2011**, *32*, 712–720, doi:10.1093/eurheartj/ehq473.

106. Zgaga, L.; Theodoratou, E.; Kyle, J.; Farrington, S.M.; Agakov, F.; Tenesa, A.; Walker, M.; McNeill, G.; Wright, A.F.; Rudan, I.; et al. The Association of Dietary Intake of Purine-Rich Vegetables, Sugar-Sweetened Beverages and Dairy with Plasma Urate, in a Cross-Sectional Study. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e38123, doi:10.1371/journal.pone.0038123.

107. Guasch-Ferre, M.; Bullo, M.; Babio, N.; Martinez-Gonzalez, M.A.; Estruch, R.; Covas, M.-I.; Warnberg, J.; Aros, F.; Lapetra, J.; Serra-Majem, L.; et al. Mediterranean Diet and Risk of Hyperuricemia in Elderly Participants at High Cardiovascular Risk. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* **2013**, *68*, 1263–1270, doi:10.1093/gerona/glt028.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

108. Mena-Sánchez, G.; Babio, N.; Becerra-Tomás, N.; Martínez-González, M.Á.; Díaz-López, A.; Corella, D.; Zomeño, M.D.; Romaguera, D.; Vioque, J.; Alonso-Gómez, Á.M.; et al. Association between Dairy Product Consumption and Hyperuricemia in an Elderly Population with Metabolic Syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* **2020**, *30*, 214–222, doi:10.1016/j.numecd.2019.09.023.

109. Vedder, D.; Walrabenstein, W.; Heslinga, M.; de Vries, R.; Nurmohamed, M.; van Schaardenburg, D.; Gerritsen, M. Dietary Interventions for Gout and Effect on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review. *Nutrients* **2019**, *11*, 2955, doi:10.3390/nu11122955.

110. Yokose, C.; McCormick, N.; Rai, S.K.; Lu, N.; Curhan, G.; Schwarzfuchs, D.; Shai, I.; Choi, H.K. Effects of Low-Fat, Mediterranean, or Low-Carbohydrate Weight Loss Diets on Serum Urate and Cardiometabolic Risk Factors: A Secondary Analysis of the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT). *Diabetes Care* **2020**, *43*, 2812–2820, doi:10.2337/dc20-1002.

111. Nasi, M.; Patrizi, G.; Pizzi, C.; Landolfo, M.; Boriani, G.; Dei Cas, A.; Cicero, A.F.G.; Fogacci, F.; Rapezzi, C.; Sisca, G.; et al. The Role of Physical Activity in Individuals with Cardiovascular Risk Factors. *Journal of Cardiovascular Medicine* **2019**, *20*, 631–639, doi:10.2459/JCM.0000000000000855.

112. Pedro Jiménez, D. de; Diego Cordero, R. de; Romero-Saldaña, M.; Verástegui, C. Hiperuricemia y Menor Actividad Física En Trabajadores a Turnos: Estudio Transversal En Una Industria Química Española. *Revista Española de Salud Pública* **2020**, *94*, 202004028, doi:10.4321/S1135-57272020000100010.

113. Park, D.Y.; Kim, Y.S.; Ryu, S.H.; Jin, Y.S. The Association between Sedentary Behavior, Physical Activity and Hyperuricemia. *Vascular Health and Risk Management* **2019**, *Volume 15*, 291–299, doi:10.2147/VHRM.S200278.

114. Tu, C.-M.; Wei, T.-E.; Tseng, G.-S.; Chen, C.-C.; Liu, C.-W. Serum Uric Acid Is Associated with Incident Metabolic Syndrome Independent of Body Shape Index and Body Roundness Index in Healthy Individuals. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* **2021**, *31*, 3142–3151, doi:10.1016/j.numecd.2021.07.008.

115. Liu, C.-W.; Chen, K.-H.; Tseng, C.-K.; Chang, W.-C.; Wu, Y.-W.; Hwang, J.-J. The Dose-Response Effects of Uric Acid on the Prevalence of Metabolic Syndrome and Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy in Healthy Individuals. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* **2019**, *29*, 30–38, doi:10.1016/j.numecd.2018.10.001.

116. Liu, Y.; Fan, Y.; Liu, Q.; Liu, K.; Chen, F.; Tang, X.; Li, G.; Hu, D.; Song, G. Sex-Specific Association of Serum Uric Acid Dynamics with the Incidence of Metabolic Syndrome in a Health Check-up Chinese Population: A Prospective Cohort Study. *BMJ Open* **2020**, *10*, e035289, doi:10.1136/bmjopen-2019-035289.

117. Biradar, M.I.; Chiang, K.-M.; Yang, H.-C.; Huang, Y.-T.; Pan, W.-H. The Causal Role of Elevated Uric Acid and Waist Circumference on the Risk of Metabolic Syndrome

Components. *International Journal of Obesity* **2020**, *44*, 865–874, doi:10.1038/s41366-019-0487-9.

118. Gæde, P.; Oellgaard, J.; Carstensen, B.; Rossing, P.; Lund-Andersen, H.; Parving, H.-H.; Pedersen, O. Years of Life Gained by Multifactorial Intervention in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Microalbuminuria: 21 Years Follow-up on the Steno-2 Randomised Trial. *Diabetologia* **2016**, *59*, 2298–2307, doi:10.1007/s00125-016-4065-6.

119. Li, L.; Song, Q.; Yang, X. Lack of Associations between Elevated Serum Uric Acid and Components of Metabolic Syndrome Such as Hypertension, Dyslipidemia, and T2DM in Overweight and Obese Chinese Adults. *Journal of Diabetes Research* **2019**, *2019*, 1–8, doi:10.1155/2019/3175418.

120. Lou, Y.; Qin, P.; Wang, C.; Ma, J.; Peng, X.; Xu, S.; Chen, H.; Zhao, D.; Wang, L.; Liu, D.; et al. Sex-Specific Association of Serum Uric Acid Level and Change in Hyperuricemia Status with Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Large Cohort Study in China. *Journal of Diabetes Research* **2020**, *2020*, 1–9, doi:10.1155/2020/9637365.

121. Jia, Z.; Zhang, X.; Kang, S.; Wu, Y. Serum Uric Acid Levels and Incidence of Impaired Fasting Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Diabetes Research and Clinical Practice* **2013**, *101*, 88–96, doi:10.1016/j.diabres.2013.03.026.

122. Kim, S.C.; Liu, J.; Solomon, D.H. Risk of Incident Diabetes in Patients with Gout: A Cohort Study. *Arthritis and Rheumatology* **2015**, *67*, 273–280, doi:10.1002/art.38918.

123. Liu, P.; Wang, H.; Zhang, F.; Chen, Y.; Wang, D.; Wang, Y. The Effects of Allopurinol on the Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Type 2 Diabetes and Asymptomatic Hyperuricemia: A Three-Year Randomized Parallel-Controlled Study. *Internal Medicine* **2015**, *54*, 2129–2137, doi:10.2169/internalmedicine.54.4310.

124. Takir, M.; Kostek, O.; Ozkok, A.; Elcioglu, O.C.; Bakan, A.; Erek, A.; Mutlu, H.H.; Telci, O.; Semerci, A.; Odabas, A.R.; et al. Lowering Uric Acid With Allopurinol Improves Insulin Resistance and Systemic Inflammation in Asymptomatic Hyperuricemia. *Journal of Investigative Medicine* **2015**, *63*, 924–929, doi:10.1097/JIM.0000000000000242.

125. Liang, J.; Jiang, Y.; Huang, Y.; Song, W.; Li, X.; Huang, Y.; Ou, J.; Wei, Q.; Gu, J. The Comparison of Dyslipidemia and Serum Uric Acid in Patients with Gout and Asymptomatic Hyperuricemia: A Cross-Sectional Study. *Lipids in Health and Disease* **2020**, *19*, 31, doi:10.1186/s12944-020-1197-y.

126. Kuwabara, M.; Kuwabara, R.; Niwa, K.; Hisatome, I.; Smits, G.; Roncal-Jimenez, C.; MacLean, P.; Yracheta, J.; Ohno, M.; Lanaspa, M.; et al. Different Risk for Hypertension, Diabetes, Dyslipidemia, and Hyperuricemia According to Level of Body Mass Index in Japanese and American Subjects. *Nutrients* **2018**, *10*, 1011, doi:10.3390/nu10081011.

127. Shirasawa, T.; Ochiai, H.; Yoshimoto, T.; Nagahama, S.; Watanabe, A.; Yoshida, R.; Kokaze, A. Correction to: Cross-Sectional Study of Associations between Normal Body Weight with Central Obesity and Hyperuricemia in Japan. *BMC Endocrine Disorders* **2020**, *20*, 26, doi:10.1186/s12902-020-0494-9.

128. Gaubert, M.; Bardin, T.; Cohen-Solal, A.; Diévart, F.; Fauvel, J.-P.; Guieu, R.; Sadrin, S.; Maixent, J.; Galinier, M.; Paganelli, F. Hyperuricemia and Hypertension, Coronary Artery Disease, Kidney Disease: From Concept to Practice. *International Journal of Molecular Sciences* **2020**, *21*, 4066, doi:10.3390/ijms21114066.

129. Bawazier, L.A.; Sja'bani, M.; Irijanto, F.; Zulaela, Z.; Widiatmoko, A.; Kholiq, A.; Tomino, Y. Association of Serum Uric Acid, Morning Home Blood Pressure and Cardiovascular Risk Factors in a Population with Previous Prehypertension: A Cross-Sectional Study. *BMJ Open* **2020**, *10*, e038046, doi:10.1136/bmjopen-2020-038046.

130. Kanbay, M.; Girerd, N.; Machu, J.-L.; Bozec, E.; Duarte, K.; Boivin, J.-M.; Wagner, S.; Ferreira, J.P.; Zannad, F.; Rossignol, P. Impact of Uric Acid on Hypertension Occurrence and Target Organ Damage: Insights From the STANISLAS Cohort With a 20-Year Follow-Up. *American Journal of Hypertension* **2020**, *33*, 869–878, doi:10.1093/ajh/hpaa030.

131. Tian, S.; Liu, Y.; Xu, Y.; Feng, A. Does Obesity Modify the Epidemiological Association between Hyperuricemia and the Prevalence of Hypertension among Northern Chinese Community-Dwelling People? A Chinese Population-Based Study. *BMJ Open* **2019**, *9*, e031803, doi:10.1136/bmjopen-2019-031803.

132. Perlstein, T.S.; Gumieniak, O.; Williams, G.H.; Sparrow, D.; Vokonas, P.S.; Gaziano, M.; Weiss, S.T.; Litonjua, A.A. Uric Acid and the Development of Hypertension: The Normative Aging Study. *Hypertension* **2006**, *48*, 1031–1036, doi:10.1161/01.HYP.0000248752.08807.4c.

133. Grayson, P.C.; Kim, S.Y.; LaValley, M.; Choi, H.K. Hyperuricemia and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care & Research* **2011**, *63*, 102–110, doi:10.1002/acr.20344.

134. Ponticelli, C.; Podestà, M.A.; Moroni, G. Hyperuricemia as a Trigger of Immune Response in Hypertension and Chronic Kidney Disease. *Kidney International* **2020**, *98*, 1149–1159, doi:10.1016/j.kint.2020.05.056.

135. Akbari, P.; Khorasani-Zadeh, A. *Thiazide Diuretics*. Stat Pearls. 2021;

136. Raja, R.; Kavita, F.; Amreek, F.; Shah, A.; Sayeed, K.A.; Sehar, A. Hyperuricemia Associated with Thiazide Diuretics in Hypertensive Adults. *Cureus* **2019**, *11*, doi:10.7759/cureus.5457.

137. Winder, M.; Owczarek, A.J.; Mossakowska, M.; Broczek, K.; Grodzicki, T.; Wierucki, Ł.; Chudek, J. Prevalence of Hyperuricemia and the Use of Allopurinol in Older Poles-Results from a Population-Based Polsenior Study. *International Journal of*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO

Environmental Research and Public Health **2021**, *18*, 1–14, doi:10.3390/ijerph18020387.

138. Ala-Mutka, E.M.; Rimpelä, J.M.; Fyhrquist, F.; Kontula, K.K.; Hiltunen, T.P. Effect of Hydrochlorothiazide on Serum Uric Acid Concentration: A Genome-Wide Association Study. *Pharmacogenomics* **2018**, *19*, 517–527, doi:10.2217/pgs-2017-0184.

139. Park, C.E.; Sung, H.H.; Jung, E.Y.; Moon, A.E.; Kim, H.S.; Yoon, H. Gender Difference in the Relationship between Uric Acid and Pulse Pressure among Korean Adults. *Clinical and Experimental Hypertension* **2019**, *41*, 499–504, doi:10.1080/10641963.2018.1510944.

140. Russo, E.; Verzola, D.; Leoncini, G.; Cappadona, F.; Esposito, P.; Pontremoli, R.; Viazzi, F. Treating Hyperuricemia: The Last Word Hasn't Been Said Yet. *Journal of Clinical Medicine* **2021**, *10*, 819, doi:10.3390/jcm10040819.

141. Sharma, G.; Dubey, A.; Nolkha, N.; Singh, J.A. Hyperuricemia, Urate-Lowering Therapy, and Kidney Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* **2021**, *13*, 1759720X2110166, doi:10.1177/1759720X211016661.

142. Wang, Y.; Chen, C.; Yan, Y.; Yuan, Y.; Wang, K.K.; Chu, C.; Hu, J.W.; Ma, Q.; Liao, Y.Y.; Fu, B.W.; et al. Association of Uric Acid in Serum and Urine with Subclinical Renal Damage: Hanzhong Adolescent Hypertension Study. *PLoS ONE* **2019**, *14*, 1–15, doi:10.1371/journal.pone.0224680.

143. Yusuf, Sk.A.; Jana, D. THE STUDY ON ASSOCIATION BETWEEN URIC ACID AND ALBUMINURIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. *INTERNATIONAL JOURNAL OF SCIENTIFIC RESEARCH* **2021**, *0*, 1–3, doi:10.36106/ijsr/5304034.

144. Braga, T.T.; Forni, M.F.; Correa-Costa, M.; Ramos, R.N.; Barbuto, J.A.; Branco, P.; Castoldi, A.; Hiyane, M.I.; Davanso, M.R.; Latz, E.; et al. Soluble Uric Acid Activates the NLRP3 Inflammasome. *Scientific Reports* **2017**, *7*, 39884, doi:10.1038/srep39884.

145. Braga, T.T.; Foresto-Neto, O.; Camara, N.O.S. The Role of Uric Acid in Inflammasome-Mediated Kidney Injury. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* **2020**, *29*, 423–431, doi:10.1097/MNH.0000000000000619.

146. Yang, L.; Chang, B.; Guo, Y.; Wu, X.; Liu, L. The Role of Oxidative Stress-Mediated Apoptosis in the Pathogenesis of Uric Acid Nephropathy. *Renal Failure* **2019**, *41*, 616–622, doi:10.1080/0886022X.2019.1633350.

147. Perlstein, T.S.; Gumieniak, O.; Hopkins, P.N.; Murphey, L.J.; Brown, N.J.; Williams, G.H.; Hollenberg, N.K.; Fisher, N.D.L. Uric Acid and the State of the Intrarenal Renin-Angiotensin System in Humans. *Kidney International* **2004**, *66*, 1465–1470, doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00909.x.

148. Zhen, H.; Gui, F. The Role of Hyperuricemia on Vascular Endothelium Dysfunction. *Biomedical Reports* **2017**, *7*, 325–330, doi:10.3892/br.2017.966.

149. Corry, D.B.; Eslami, P.; Yamamoto, K.; Nyby, M.D.; Makino, H.; Tuck, M.L. Uric Acid Stimulates Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Oxidative Stress via the Vascular Renin–Angiotensin System. *Journal of Hypertension* **2008**, *26*, 269–275, doi:10.1097/HJH.0b013e3282f240bf.

150. Jing, P.; Shi, M.; Ma, L.; Fu, P. Mechanistic Insights of Soluble Uric Acid-Related Kidney Disease. *Current Medicinal Chemistry* **2020**, *27*, 5056–5066, doi:10.2174/0929867326666181211094421.

151. Russo, E.; Viazzi, F.; Pontremoli, R.; Barbagallo, C.M.; Bombelli, M.; Casiglia, E.; Cicero, A.F.G.; Cirillo, M.; Cirillo, P.; Desideri, G.; et al. Serum Uric Acid and Kidney Disease Measures Independently Predict Cardiovascular and Total Mortality: The Uric Acid Right for Heart Health (URRAH) Project. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* **2021**, *8*, doi:10.3389/fcvm.2021.713652.

152. Özgür, Y.; Akın, S.; Yılmaz, N.G.; Gücün, M.; Keskin, Ö. Uric Acid Albumin Ratio as a Predictive Marker of Short-Term Mortality in Patients with Acute Kidney Injury. *Clinical and Experimental Emergency Medicine* **2021**, *8*, 82–88, doi:10.15441/ceem.20.024.

153. Visco, V.; Pascale, A.V.; Virtuoso, N.; Mongiello, F.; Cinque, F.; Gioia, R.; Finelli, R.; Mazzeo, P.; Manzi, M.V.; Morisco, C.; et al. Serum Uric Acid and Left Ventricular Mass in Essential Hypertension. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* **2020**, *7*, 1–10, doi:10.3389/fcvm.2020.570000.

154. Chernatska, O.M.; Prystupa, L.N.; Fadieieva, H.A.; Liashenko, A. v; Smiianova, Y.O. Arterial Hypertension Associated with Hyperuricemia: Features of Heart Damage. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)* **2020**, *73*, 943–946.

155. Wang, Q.; Tan, K.; Xia, H.; Gao, Y. The Further Negative Effect of Hyperuricemia on Left Ventricular Structure and Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Transthoracic 3D Speckle Tracking Imaging Study. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* **2019**, *17*, 436–443, doi:10.1089/met.2019.0048.

156. Liu, C.W.; Chen, J.H.; Tseng, G.S.; Chen, K.H.; Hwang, J.J.; Yang, W.S.; Wu, Y.W. Association between Low-Grade Inflammation and Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Metabolic Syndrome and Hyperuricemia. *Acta Cardiol Sin* **2020**, *36*, 483–492, doi:10.6515/ACS.202009_36(5).20200406A.

157. Antonini-Canterin, F.; Di Nora, C.; Pellegrinet, M.; Vriz, O.; La Carrubba, S.; Carerj, S.; Zito, C.; Matescu, A.; Ravasel, A.; Cosei, I.; et al. Effect of Uric Acid Serum Levels on Carotid Arterial Stiffness and Intima-Media Thickness: A High Resolution Echo-Tracking Study. *Monaldi Archives for Chest Disease* **2019**, *89*, doi:10.4081/monaldi.2019.1007.

158. Lim, D.H.; Lee, Y.; Park, G.M.; Choi, S.W.; Kim, Y.G.; Lee, S.W.; Kim, Y.H.; Yang, D.H.; Kang, J.W.; Lim, T.H.; et al. Serum Uric Acid Level and Subclinical Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Individuals: An Observational Cohort Study. *Atherosclerosis* **2019**, *288*, 112–117, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.017.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

159. Peng, L.-H.; He, Y.; Xu, W.-D.; Zhao, Z.-X.; Liu, M.; Luo, X.; He, C.-S.; Chen, J. Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Hyperuricemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging Clinical and Experimental Research* **2021**, *33*, 2967–2977, doi:10.1007/s40520-021-01850-x.

160. Oh, T.R.; Choi, H.S.; Kim, C.S.; Bae, E.H.; Ma, S.K.; Sung, S.-A.; Kim, Y.-S.; Oh, K.H.; Ahn, C.; Kim, S.W. Hyperuricemia Has Increased the Risk of Progression of Chronic Kidney Disease: Propensity Score Matching Analysis from the KNOW-CKD Study. *Scientific Reports* **2019**, *9*, 6681, doi:10.1038/s41598-019-43241-3.

161. Moriel, P.; Sevanian, A.; Ajzen, S.; Zanella, M.T.; Plavnik, F.L.; Rubbo, H.; Abdalla, D.S.P. Nitric Oxide, Cholesterol Oxides and Endothelium-Dependent Vasodilation in Plasma of Patients with Essential Hypertension. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* **2002**, *35*, 1301–1309, doi:10.1590/S0100-879X2002001100007.

162. Forman, J.P.; Choi, H.; Curhan, G.C. Uric Acid and Insulin Sensitivity and Risk of Incident Hypertension. *Archives of Internal Medicine* **2009**, *169*, 155, doi:10.1001/archinternmed.2008.521.

163. Waheed, Y.; Yang, F.; Sun, D. Role of Asymptomatic Hyperuricemia in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *The Korean Journal of Internal Medicine* **2021**, *36*, 1281–1293, doi:10.3904/kjim.2020.340.

164. Wang, C.-P.; Lu, Y.-C.; Hung, W.-C.; Tsai, I.-T.; Chang, Y.-H.; Hu, D.-W.; Hsu, C.-C.; Wu, C.-C.; Wei, C.-T.; Chung, F.-M.; et al. Inter-Relationship of Risk Factors and Pathways Associated with Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Structural Equation Modelling Analysis. *Public Health* **2021**, *190*, 135–144, doi:10.1016/j.puhe.2020.02.007.

165. Borghi, C.; Agabiti-Rosei, E.; Johnson, R.J.; Kielstein, J.T.; Lurbe, E.; Mancia, G.; Redon, J.; Stack, A.G.; Tsioufis, K.P. Hyperuricaemia and Gout in Cardiovascular, Metabolic and Kidney Disease. *European Journal of Internal Medicine* **2020**, *80*, 1–11, doi:10.1016/j.ejim.2020.07.006.

166. Srivastava, A.; Kaze, A.D.; McMullan, C.J.; Isakova, T.; Waikar, S.S. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. *American Journal of Kidney Diseases* **2018**, *71*, 362–370, doi:10.1053/j.ajkd.2017.08.017.

167. Sampson, A.L.; Singer, R.F.; Walters, G.D. Uric Acid Lowering Therapies for Preventing or Delaying the Progression of Chronic Kidney Disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2017**, *2017*, doi:10.1002/14651858.CD009460.pub2.

168. Badve, S. v.; Pascoe, E.M.; Tiku, A.; Boudville, N.; Brown, F.G.; Cass, A.; Clarke, P.; Dalbeth, N.; Day, R.O.; de Zoysa, J.R.; et al. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* **2020**, *382*, 2504–2513, doi:10.1056/nejmoa1915833.

169. Kimura, K.; Hosoya, T.; Uchida, S.; Inaba, M.; Makino, H.; Maruyama, S.; Ito, S.; Yamamoto, T.; Tomino, Y.; Ohno, I.; et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage

3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *American Journal of Kidney Diseases* **2018**, *72*, 798–810, doi:10.1053/j.ajkd.2018.06.028.

170. Doria, A.; Galecki, A.T.; Spino, C.; Pop-Busui, R.; Cherney, D.Z.; Lingvay, I.; Parsa, A.; Rossing, P.; Sigal, R.J.; Afkarian, M.; et al. Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine* **2020**, *382*, 2493–2503, doi:10.1056/NEJMoa1916624.

171. Kei, A.; Koutsouka, F.; Makri, A.; Elisaf, M. Uric Acid and Cardiovascular Risk: What Genes Can Say. *International Journal of Clinical Practice* **2018**, *72*, 1–7, doi:10.1111/ijcp.13048.

172. Cinza-Sanjurjo, S.; Micó-Pérez, R.M.; Velilla-Zancada, S.; Prieto-Díaz, M.A.; Rodríguez-Roca, G.C.; Barquilla García, A.; Polo García, J.; Martín Sánchez, V.; Llisterri Caro, J.L. Factores Asociados al Riesgo Cardiovascular y Enfermedad Cardiovascular y Renal En El Estudio IBERICAN (Identificación de La PoBlación Española de RIesgo CArdiovascular y ReNal): Resultados Definitivos. *Medicina de Familia. SEMERGEN* **2020**, *46*, 368–378, doi:10.1016/j.semerg.2020.06.027.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Índice de tablas

Tabla 1. Distribución del número de investigadores y pacientes por Comunidad Autónoma . 23
Tabla 2. Definición de las variables y criterios utilizados para su categorización 24
Tabla 3. Definición de eventos incidentes 27
Tabla 4. Características sociodemográficas de los pacientes con hiperuricemia 30
Tabla 5. Características sociodemográficas de los pacientes varones con hiperuricemia 31
Tabla 6. Características sociodemográficas de las mujeres con hiperuricemia 33
Tabla 7. Parámetros clínicos y analíticos de los pacientes con hiperuricemia 34
Tabla 8. Parámetros clínicos y analíticos de los varones con hiperuricemia 35
Tabla 9. Parámetros clínicos y analíticos de las mujeres con hiperuricemia 36
Tabla 10. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con hiperuricemia 37
Tabla 11. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en los varones con hiperuricemia 38
Tabla 12. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en las mujeres con hiperuricemia 38
Tabla 13. Grupos terapéuticos de antihipertensivos utilizados 45
Tabla 14. Grupos terapéuticos de antihipertensivos utilizados en varones 46
Tabla 15. Grupos terapéuticos de antihipertensivos utilizados en mujeres 46
Tabla 16. Grupos terapéuticos de antidiabéticos utilizados 47
Tabla 17. Grupos terapéuticos de antidiabéticos utilizados en varones 48
Tabla 18. Grupos terapéuticos de antidiabéticos utilizados en mujeres 49
Tabla 19. Grupos terapéuticos de hipolipemiantes utilizados 49
Tabla 20. Grupos terapéuticos de hipolipemiantes utilizados en varones 50
Tabla 21. Grupos terapéuticos de hipolipemiantes utilizados en mujeres 50
Tabla 22. Cuartiles para la distribución de ácido úrico 51
Tabla 23. Distribución de la muestra, por sexos, en los cuartiles 51
Tabla 24. Características sociodemográficas de los pacientes en cada cuartil 53
Tabla 25. Características sociodemográficas de los varones en cada cuartil 54
Tabla 26. Características sociodemográficas de mujeres en cada cuartil 56
Tabla 27. Parámetros clínicos y analíticos de los pacientes en cada cuartil 59
Tabla 28. Parámetros clínicos y analíticos de los varones en cada cuartil 60

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 29. Parámetros clínicos y analíticos de las mujeres en cada cuartil 62
Tabla 30. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes en cada cuartil 65
Tabla 31. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular de los varones en cada cuartil 65
Tabla 32. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular de las mujeres en cada cuartil 66
Tabla 33. Grupos terapéuticos de antihipertensivos en los pacientes de la muestra según cuartiles de ácido úrico 78
Tabla 34. Grupos terapéuticos de antihipertensivos en los varones, según cuartiles de ácido úrico 79
Tabla 35. Grupos terapéuticos de antihipertensivos en las mujeres, según cuartiles de ácido úrico 80
Tabla 36. Grupos terapéuticos de antidiabéticos orales en los pacientes de la muestra según los cuartiles de ácido úrico 82
Tabla 37. Grupos terapéuticos de antidiabéticos orales en los varones, según los cuartiles de ácido úrico 82
Tabla 38. Grupos terapéuticos de antidiabéticos orales en las mujeres, según los cuartiles de ácido úrico 83
Tabla 39. Grupos terapéuticos de hipolipemiantes en los pacientes de la muestra según cuartiles de ácido úrico 85
Tabla 40.Grupos terapéuticos de hipolipemiantes en los varones de la muestra según cuartiles de ácido úrico 85
Tabla 41. Grupos terapéuticos de hipolipemiantes en las mujeres de la muestra según cuartiles de ácido úrico 86
Tabla 42. Análisis multivariante para el riesgo de presencia de hiperuricemia 87
Tabla 43. Análisis de hábitos de vida en el riesgo de desarrollar hiperuricemia 89
Tabla 44. Distribución de puntos del SCORE de riesgo de hiperuricemia 90
Tabla 45. Niveles de ácido úrico para los diferentes cuartiles y categoría 93
Tabla 46. Análisis multivariante del efecto de variables en la incidencia de eventos cardiovasculares 94
Tabla 47. Análisis multivariante del efecto de variables en la incidencia de eventos cardiovasculares en varones 94

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 48. Análisis multivariante del efecto de variables en la incidencia de eventos cardiovasculares en mujeres 95

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Índice de figuras

Figura 1. Posibles mecanismos implicados en la participación del ácido úrico en la enfermedad cardiovascular(18) 13
Figura 2. Distribución temporal del número de pacientes reclutados 23
Figura 3. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en la muestra del estudio IBERICAN 29
Figura 4. Prevalencia de los FRCV en los pacientes con hiperuricemia 39
Figura 5. Prevalencia de los FRCV en ambos sexos 39
Figura 6. Riesgo cardiovascular estimado por SCORE en los pacientes con hiperuricemia ... 40
Figura 7. Riesgo cardiovascular estimado por SCORE en ambos sexos 41
Figura 8. Frecuencia de las diferentes lesiones LOMH en pacientes de la muestra, en función de la presencia de hiperuricemia 42
Figura 9. Frecuencia de las diferentes lesiones LOMH en ambos sexos, en función de la presencia de hiperuricemia 42
Figura 10. Presencia de enfermedad cardiovascular en pacientes de la muestra, en función de la presencia de hiperuricemia 43
Figura 11. Presencia de enfermedad cardiovascular en ambos sexos, en función de la presencia de hiperuricemia 43
Figura 12. Presencia de enfermedad renal en los pacientes sin hiperuricemia (izquierda) y con hiperuricemia (derecha) 44
Figura 13. Presencia de enfermedad renal en ambos sexos, en función de la hiperuricemia ... 45
Figura 14. Distribución del ácido úrico en ambos sexos 51
Figura 15. Riesgo cardiovascular estimado por SCORE en cada cuartil 68
Figura 16. Riesgo cardiovascular estimado por SCORE en ambos sexos en cada cuartil 69
Figura 17. Frecuencia de las diferentes LOMH en pacientes de la muestra, en función del cuartil 70
Figura 18. Frecuencia de las diferentes LOMH por sexos, en función del cuartil 71
Figura 19. Presencia de enfermedad cardiovascular en pacientes de la muestra en función de los cuartiles de ácido úrico 72
Figura 20. Presencia de enfermedad cardiovascular en varones, en función de los cuartiles de ácido úrico 73

USC DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 21. Presencia de enfermedad cardiovascular en mujeres, en función de los cuartiles de ácido úrico 74
Figura 22. Presencia de enfermedad renal en los pacientes de la muestra según los cuartiles de ácido úrico 75
Figura 23. Presencia de enfermedad renal en los varones, según los cuartiles de ácido úrico. 76
Figura 24. Presencia de enfermedad renal en las mujeres, según los cuartiles de ácido úrico. 76
Figura 25. Curvas de Kaplan Meier para evaluar la incidencia de hiperuricemia en ambos sexos 88
Figura 26. Hazard ratio y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% obtenidas a través del modelo de Cox 89
Figura 27. Niveles de ácido úrico en función del número de factores de riesgo en personas sanas y enfermas 91
Figura 28. Curva de Kaplan-Meier para la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con hiperuricemia 92
Figura 29. Curva de Kaplan-Meier para la incidencia de eventos cardiovasculares en ambos sexos con hiperuricemia 92
Figura 30. Curvas de Kaplan-Meier para los cuartiles de la muestra 93
Figura 31. Curvas de Kaplan-Meier para los cuartiles en varones (izquierda) y mujeres (derecha) 94

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

COMUNICACIONES A CONGRESOS

1. Daniel Rey Aldana, Paula Antelo Pais, Alejandra Rey Rañal, Carlos Piñeiro Díaz, Ángel Lado Llerena, Enrique Nieto Pol, Elena García Del Río, Miguel Ángel Prieto Díaz. Características basales de los pacientes con hiperuricemia incluidos en el estudio IBERICAN [póster]. 23º CONGRESO DE LA SOCIEDAD GALLEGA DE HIPERTENSIÓN. Sanxenxo, 30 septiembre-1 octubre 2016

2. Paula Antelo Pais, Miguel Ángel Prieto Díaz, Sergio Cinza Sanjurjo, Miguel Ángel de Santiago Rodríguez, María del Carmen García Bajo, Isidro Domingo Godoy García. Presencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes con hiperuricemia en el estudio IBERICAN. [242/4671]. 39º Congreso Nacional SEMERGEN. Granada, 25 al 28 de octubre de 2017.

3. Paula Antelo Pais, Miguel Ángel Prieto Díaz, Sergio Cinza Sanjurjo, José María González Puga, María José Guasch Villanueva, Filomena Herrero Collado. Características de los pacientes con hiperuricemia en el estudio IBERICAN. [242/4670]. 39º Congreso Nacional SEMERGEN. Granada, 25 al 28 de octubre de 2017.

4. Paula Antelo Pais, Alfonso Barquilla García, Gustavo Cristóbal Rodríguez Roca, Francisco Javier Alonso Moreno, Rafael Micó Pérez, Miguel Ángel prieto Díaz. Perfil clínico de los pacientes con hiperuricemia en el estudio IBERICAN. 10as JORNADAS Cardiovasculares de SEMERGEN. 19-21 de Abril 2018, Vitoria-Gasteiz.

5. Alfonso Barquilla García, Margarita Alonso Fernández, Manuel Ruíz Peña, Ana María De Santiago Nocito, Laia Homedes Celma, Rafael Manuel Micó Pérez, José Polo García, Ricardo Alberola Cañizares, Paula Antelo Pais, Mª Dolores Aicart Bort. Características basales de los pacientes con diabetes atendidos en atención primaria en España. Estudio IBERICAN. 40º Congreso Nacional de SEMERGEN. 17-20 octubre 2018. Palma de Mallorca.

6. Ángel Díaz Rodríguez, Jessica Capón Álvarez, Antonio Ruíz García, Paula Antelo Pais, Timotea Garrote Florencio, Armando Santo González, Mª Clemencia Zuluaga Zuluaga, Guillermo Pombo Allés, Mª Olga García Vallejo, Rafael Crespo Sabarís. Prevalencia de la dislipemia aterogénica del Estudio IBERICAN. 11as Jornada Nacionales Cardiovasculares. 12-13 de Abril de 2019. Cuenca.

7. Paula Antelo Pais, Mª Ángeles Caraball Martínez, Elena García del Río, Lucía Barreiro Casal, Mª Luisa Jorge Gómez, Miguel Ángel Prieto Díaz. Relación entre hiperuricemia y enfermedad cardiovascular y renal en los pacientes incluidos en el estudio IBERICAN. 26º Congreso de la Sociedade Galega de Hipertensión y 17º Congreso de la Sociedade Galega de Risco Vascular. SOGAHTA. Del 27 al 28 de Septiembre de 2019. Sanxenxo

8. Paula Antelo Pais, María Jesús Larré Muñoz, Susana Larripa de la Natividad, José Lorente Serna, Inmaculada Martín Valls, Francisco José Martínez Egea, Pedro Martínez Sotodosos, Pedro Antonio Medina Cano, Fernando María Navarro i Ros, Miguel Ángel Prieto Díaz. Relación entre hiperuricemia y enfermedad cardiovascular y renal en los pacientes incluidos en el Estudio IBERICAN. 41º Congreso Nacional de SEMERGEN. Del 16 al 19 de octubre de 2019. Gijón.

9. Paula Antelo Pais, María Luisa Jorge Gómez, Eva Trillo Calvo, Noelia Dios Parada, María Dolores Esteve Franco, Marta Ferrer Royo, Ana Belén García Garrido, María Isabel González González, Lidia Gutiérrez Fernández, Antonio Segura Fragoso. Relación entre hiperuricemia y lesión de órgano subclínica en los pacientes incluídos en el Estudio IBERICAN. 41º Congreso Nacional de SEMERGEN. Del 16 al 19 de octubre de 2019. Gijón.

10. Paula Antelo Pais, Antonio López Téllez, Nieves Moreno Regidor, Raquel Navarro Hernández, Belén Persiva Saura, Alejandro Salanova Penalba, Javier Sierra Tapia, José Félix Zuazagoitia Nubla, Ariadna Cuco Alberola, Miguel Ángel Prieto Díaz. ASPECTOS RELACIONALES ENTRE HIPERURICEMIA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y RENAL EN LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO IBERICAN. 42º CONGRESO NACIONAL VIRTUAL DE SEMERGEN. 19-30 de octubre de 2020.

11. Paula Antelo Pais, Ana Ma Ballesteros Pérez, Alberto Calderón Montero, María Angelines Carballal Martínez, Elena García del Río, Fernando García Romanos, Beatriz Jiménez Muñoz, Carlos Lluna Gascó, Juan Ignacio López Gil, Antonio Segura Fragoso. PAPEL DE LA HIPERURICEMIA EN EL DESARROLLO DE LA LESIÓN DE ÓRGANO SUBCLÍNICA (LOS) EN LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO IBERICAN. 42º CONGRESO NACIONAL VIRTUAL DE SEMERGEN. 19-30 de octubre de 2020.

12. Marcelo Rio Pinto, Paula Antelo Pais, Rosa Latorre Santos, María Amparo Antón Peinado, Jacinto Espinoza García, Victoriano Chavero Carrasco, Maria Dolores Aicart Bort, Alejandro Salanova Penalba, Ángel González Pérez, Inés Gil Gil. 546/2132 FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE HIPERURICEMIA. ESTUDIO IBERICAN. 43º Congreso Nacional de SEMERGEN. 29 septiembre-2 octubre 2021. Zaragoza.

13. Irene Lozano Diez, Paula Antelo Pais, María Luisa Carretero Díaz, Rosa Ana Valero Valero, Guadalupe Nieto Barco, Jorge Manuel de Nicolás Jiménez, Juan Ignacio López Gil, Juan Lorenzo Gutiérrez Montero, Roser Rodó Bernardo. 546/2146 ASOCIACIÓN ENTRE

HIPERURICEMIA Y ENF LESIÓN DE ÓRGANO SUBCLÍNICA. ESTUDIO IBERICAN. 43º Congreso Nacional de SEMERGEN. 29 septiembre-2 octubre 2021. Zaragoza.

14. Rodrigo Romero Fernández, Paula Antelo Pais, Domingo J. Rubira López, Amaya Gárriz Aguirre, Beatriz López Uriarte, Magdalena Marti Llinares, María Lara Amengual Sastre, Carmelina Sanz Velasco, Jesús Vergara Martín, Juan Antonio Divisón Garrote. 546/2410. ASOCIACIÓN ENTRE HIPERURICEMIA Y ENFERMEDAD ESTABLECIDA EN ÓRGANOS DIANA. ESTUDIO IBERICAN. 43º Congreso Nacional de SEMERGEN. 29 septiembre-2 octubre 2021. Zaragoza.

PONENCIAS

1. Paula Antelo Pais. Ponencia Hiperuricemia. Mesa espontánea. Principales líneas de trabajo del Estudio IBERICAN. Sesión 1. 41º Congreso Nacional de SEMERGEN. Gijón, 17-20 de octubre 2019.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Agradecimientos:

A Sergio Cinza Sanjurjo, como investigador principal del estudio IBERICAN y codirector de esta tesis.

A Álvaro Hermida Ameijeiras, como codirector y tutor de esta tesis.

A Facundo Vitelli – Storelli por la revisión de la base de datos y el diseño de los análisis de la muestra.

A Daniel Rey Aldana, mi tutor de la residencia de Medicina de Familia y que me animó a participar en el estudio IBERICAN.

A los investigadores del estudio IBERICAN y a los pacientes incluidos en el estudio.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Esta tesis analiza la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, de lesión de órgano diana mediada por hipertensión, de enfermedad cardiovascular y el pronóstico de eventos cardiovasculares (mortales y no mortales) en los pacientes con hiperuricemia del estudio IBERICAN (identificación de la población española de riesgo cardiovascular y renal). Con los resultados obtenidos podemos concluir que los pacientes con hiperuricemia tienen más prevalencia de todos los factores de riesgo cardiovascular, lesión de órgano diana (presión de pulso, hipertrofia ventricular izquierda y albuminuria) y enfermedad cardiovascular (fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca); y asocian mayor incidencia de eventos cardiovasculares.