

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA
“San Vicente Mártir”

**LA HIPERURICEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO
EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR**

TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
“GRADO EN MEDICINA”

Presentado por:

D. ADRIÁN GONZÁLEZ RITONNALE

Tutor:

Dr. D. AURELIO QUESADA DORADOR

Valencia, 8 de mayo de 2022



(Página dejada en blanco deliberadamente)

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Aurelio Quesada Dorador, porque cuando enseñar es un arte, aprender es un placer. Por su dedicación, por sus consejos, por su paciencia y confianza. ¡Gracias, Padrino!

Al Dr. Marcelino Pérez Bermejo, por su orientación y ayuda.

A la Universidad Católica de Valencia, por haberme acogido durante estos 6 años fascinantes. En especial a aquellos increíbles profesores que me han marcado, por su calidad humana y docente. Me llevo un poco de cada uno de ellos para ser mejor persona y mejor médico.

A Marian Hernández, por acompañarme durante esta increíble e inigualable aventura. Por poner calma y orden en los momentos más estresantes. Por compartir conmigo tantos buenos e irrepetibles momentos. Por permitirme aprender de ti.

A María Lobato, Elisa Moreno, Guillermo Sanz y María Victoria Jiménez, porque sin vosotros no hubiera sido lo mismo. Por todos esos momentos en que lo hemos pasado en grande. Por haberme hecho este viaje más divertido y especial.

A mis padres, por todo. Por hacer magia. Por hacer posible lo imposible. Por convertirme en lo que hoy soy; la persona más feliz del mundo. Por darme todo sin pedir nada a cambio. Por celebrar conmigo los mejores momentos; y ayudarme y levantarme en los momentos más complicados. Por enseñarme tanto todos estos años. Porque sin vosotros nada de esto existiría. Cada página de este trabajo es vuestra. Mis éxitos son los vuestros, y éste es el mayor de ellos. Soy médico. Gracias.

A mi hermano Ángel, por estar siempre ahí.

A te. Grazie.



(Página dejada en blanco deliberadamente)

ÍNDICE

1. ÍNDICE DE TABLAS.....	1
2. ÍNDICE DE FIGURAS.....	2
3. ABREVIATURAS.....	3
4. RESUMEN.....	5
5. INTRODUCCIÓN.....	7
5.1 FIBRILACIÓN AURICULAR	7
5.1.1 Definición	7
5.1.2 Epidemiología.....	7
5.1.3 Fisiopatología.....	9
5.1.4 Factores de riesgo para el desarrollo de FA	11
5.1.5 Consecuencias de la fibrilación auricular.....	12
5.1.6 Clínica.....	13
5.1.7 Clasificación de la FA	14
5.1.8 Diagnóstico y estudio	16
5.1.9 Tratamiento de la FA.....	17
5.2 HIPERURICEMIA	25
5.2.1 Definición	25
5.2.2 Epidemiología.....	26
5.2.3 Etiología y fisiopatología.....	27
5.2.4 Tratamiento hipouricemiante	27
5.2.5 Ácido úrico y estrés oxidativo.....	29
5.2.6 Hiperuricemia, riesgo cardiovascular y FA.....	31
5.3 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	34
6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	35
6.1 HIPÓTESIS.....	35
6.2 OBJETIVOS.....	35
6.2.1 Objetivos específicos.....	35
7. MATERIAL Y MÉTODOS	36
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	36
7.2 ÁMBITO DEL ESTUDIO.....	36
7.3 PERIODO A ESTUDIO.....	36
7.4 RECOGIDA DE DATOS	37
7.5 POBLACIÓN A ESTUDIO.....	37
7.5.1 Criterios de exclusión	37
7.5.2 Tamaño de la muestra.....	37
7.6 COHORTES ESTUDIADAS	38
7.7 VARIABLES ESTUDIADAS.....	40
7.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	41
7.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	42
8. RESULTADOS	43

8.1	CARÁCTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA.....	43
8.2	CARACTERÍSTICAS DEL EPISODIO ÍNDEX.....	48
8.3	EVENTOS ADVERSOS DURANTE EL SEGUIMIENTO.....	50
8.4	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA PARA EVENTOS ADVERSOS.....	52
8.4.1	Curva Kaplan-Meier para mortalidad.....	52
8.4.2	Curva Kaplan-Meier para recidiva de FA tras episodio índex.....	52
8.4.3	Curva Kaplan-Meier para ICC en el seguimiento.....	53
8.4.4	Curva Kaplan-Meier para hospitalización en el seguimiento.....	53
8.5	ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	54
8.5.1	Regresión de Cox para mortalidad.....	54
8.5.2	Regresión de Cox para recidiva de FA tras episodio índex.....	54
8.5.3	Regresión de Cox para ICC en el seguimiento.....	55
8.5.4	Regresión de Cox para hospitalización en el seguimiento.....	55
9.	<i>DISCUSIÓN</i>.....	56
9.1	Papel de la hiperuricemia en la mortalidad de los pacientes con FA.....	56
9.2	Papel de la hiperuricemia en la aparición de recidivas de FA.....	57
9.3	Papel de la hiperuricemia en las hospitalizaciones y aparición de ICC.....	58
9.4	Papel de la hiperuricemia en la aparición de eventos embólicos y hemorrágicos...	60
9.5	Limitaciones del estudio.....	62
10.	<i>CONCLUSIONES</i>.....	63
11.	<i>BIBLIOGRAFÍA</i>.....	64
12.	<i>ANEXOS</i>.....	68
12.1	ANEXO I: DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS.....	68
12.2	ANEXO II: INFORME COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	72

1. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Escala EHRA de la sintomatología de la FA	14
Tabla 2. Tipos de presentación de FA	15
Tabla 3. Escala CHA ₂ DS ₂ -VASC para el riesgo tromboembólico en FA	19
Tabla 4. Escala HAS-BLED para el riesgo hemorrágico en FA	20
Tabla 5. Características basales de la muestra: sexo y edad.	44
Tabla 6. Antecedentes y comorbilidades.	46
Tabla 7. Antecedentes cardiológicos	46
Tabla 8. Antecedentes de tratamientos recibidos con anterioridad al episodio index.....	48
Tabla 9. Valores analíticos en el episodio índice	48
Tabla 10. Tratamientos recibidos en urgencias (episodio index) y al alta.....	49
Tabla 11. Recidivas de FA tras el episodio index	50
Tabla 12. Tiempo hasta la aparición de la primera recidiva de FA tras episodio index.....	50
Tabla 13. Eventos adversos acontecidos durante el seguimiento de los pacientes, según tengan o no hiperuricemia.....	50
Tabla 14. Eventos adversos acontecidos durante el seguimiento de los pacientes, cuartiles de AUS.....	51
Tabla 15. Análisis multivariante (Regresión de Cox) para mortalidad.	54
Tabla 16. Análisis multivariante (Regresión de Cox) para recidiva de FA tras episodio índice.....	54
Tabla 17. Análisis multivariante (Regresión de Cox) para ICC en el seguimiento.....	55
Tabla 18. Análisis multivariante (Regresión de Cox) para hospitalización.....	55

2. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Resumen de los factores de riesgo para la aparición de fibrilación auricular.....	8
Figura 2. Posibles mecanismos moleculares por los que la hiperuricemia promueve la aparición y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares	30
Figura 3. Forest plot de riesgo relativo de fibrilación auricular en individuos con niveles altos de ácido úrico sérico frente a niveles bajos	32
Figura 4. Relación entre los niveles de ácido úrico sérico y el riesgo relativo de fibrilación auricular	32
Figura 5. Representación esquemática de los mecanismos por los cuales la hiperuricemia induce sobreexpresión de Kv1.5.....	33
Figura 6. Proceso de selección de la muestra a estudio y su clasificación.	39
Figura 7. Distribución de la muestra según valores de ácido úrico sérico.....	43
Figura 8. Distribución por sexo	44
Figura 9. Distribución por edades en el total de la muestra y en los dos grupos	45
Figura 10. Valores de ácido úrico sérico en la muestra total y las dos cohortes.....	49
Figura 11. Mortalidad según los valores de ácido úrico sérico.....	51
Figura 12. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad.....	52
Figura 13. Curva de Kaplan-Meier para recidivas de fibrilación auricular	52
Figura 14. Curva de Kaplan-Meier para insuficiencia cardíaca durante el seguimiento....	53
Figura 15. Curva de Kaplan-Meier para hospitalización durante el seguimiento.....	53

3. ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico
ABC: Atrial fibrillation Better Care
ACO: anticoagulantes orales
ACOD: anticoagulante de acción directa (no vitamina K dependiente)
ACV: accidente cerebrovascular
AI: aurícula izquierda
AIT: accidente isquémico transitorio
ATP: adenosin trifosfato
AU: ácido úrico
AUS: ácido úrico sérico
AVK: antagonista de la vitamina K
BNP: péptido natriurético cerebral
CHGUV: Complejo Hospital General Universitario de Valencia
CPAP: presión positiva continua en la vía aérea
DM: diabetes mellitus
EAP: edema aguda de pulmón
EC: enfermedad coronaria
ECG: electrocardiograma
EHRA: European Heart Rhythm Association
ERC: enfermedad renal crónica
ESC: *European Society of Cardiology*
ETE: ecocardiografía transesofágica
FA: fibrilación auricular
FAA: fármacos antiarrítmicos
FC: frecuencia cardíaca
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FRCV: factor de riesgo cardiovascular
HR: Hazard Ratio
Hs-cTnT: troponina cardíaca T ultrasensible
HTA: hipertensión arterial
HU: hiperuricemia
HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo
IC: insuficiencia cardíaca
ICC: insuficiencia cardíaca congestiva
IM o IMA: infarto agudo de miocardio
IMC: índice de masa corporal
INR: ratio internacional normalizado (tiempo de protrombina)
i.v.: vía intravenosa
LSN: límite superior de la normalidad
MCH: miocardiopatía hipertrófica
NAV: nodo auriculoventricular
OI: orejuela izquierda
OR: Odds Ratio
PAS: presión arterial sistólica
PCR: proteína C reactiva
Pro-BNP: precursor del BNP

RM o RMN: resonancia magnética nuclear
ROS: especies reactivas de oxígeno
RR: riesgo relativo
SAHS: síndrome de apnea-hipoapnea del sueño
SCA: síndrome coronario agudo
TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble
TC o TAC: tomografía axial computarizada
TEP: tromboembolismo pulmonar
TTR: tiempo en rango terapéutico
UMS: urato monosódico
VI: ventrículo izquierdo
VVPP: venas pulmonares
XO: xantina oxidasa

4. RESUMEN

Hipótesis y Objetivos: los pacientes con fibrilación auricular (FA) que presentan, además, hiperuricemia (HU) pueden tener una mayor morbimortalidad respecto los pacientes que no la presentan. Por ello, nos propusimos estudiar la mortalidad y eventos adversos tras un episodio de FA.

Material y métodos: se estudiaron 1772 pacientes atendidos por un episodio de FA en Urgencias de nuestro centro entre 2010 y 2015, con seguimiento mínimo de 1 año. Se distribuyeron en dos grupos (464 con HU y 1803 sin HU), y por cuartiles de ácido úrico sérico; recogiendo y analizándose sus datos clínicos, analíticos y eventos adversos.

Resultados: el grupo con HU presentó mayor edad ($76,9 \pm 11,4$ vs $74,7 \pm 11,9$ años), más comorbilidades (HTA, obesidad, enfermedad renal crónica) e insuficiencia cardíaca (32,3% vs 16,4%). La mortalidad durante el seguimiento ($3,7 \pm 1,4$ años) en el análisis bivariado fue mayor ($p < 0,001$) en pacientes con HU (52,1%), respecto a aquellos sin ella (35,3%), confirmando el análisis multivariante de Cox a la hiperuricemia como factor de riesgo independiente de muerte [HR 1,89 (1,59 – 2,25)]. La prueba de Kaplan-Meier mostró un menor tiempo de supervivencia en hiperuricémicos (Log Rank $< 0,001$). También hubo diferencias significativas en el riesgo de hospitalización de causa cardiovascular (39,2% vs 32,5%) e ICC (30% vs 22%) en los pacientes con HU; confirmándolo el análisis de Cox.

Conclusiones: la presencia de hiperuricemia se asoció con un aumento independiente en la mortalidad en nuestros pacientes, así como a un aumento del riesgo de hospitalizaciones e ICC.

Palabras clave: fibrilación auricular, hiperuricemia, ácido úrico, pronóstico

ABSTRACT

Hypothesis and Objectives: patients with atrial fibrillation (AF) who also have hyperuricemia may have higher morbidity and mortality, compared to those patients who do not. For this reason, we proposed to study mortality and the appearance of adverse events after an episode of AF.

Material and methods: 1772 patients treated for an episode of AF in the Emergency Department of our center between 2010 and 2015, with a minimum follow-up of 1 year, were studied. These were distributed in two groups (464 patients with and 1308 without hyperuricemia) and by quartiles of serum uric acid; collecting and analyzing their clinical and analytical data and adverse events.

Results: the group with HU presented older age ($76,9 \pm 11,4$ vs $74,7 \pm 11,9$ years), a higher percentage of comorbidities (hypertension, obesity, chronic kidney disease) and heart failure (32,3% vs 16,4%). Mortality during follow-up ($3,7 \pm 1,4$ years), in the bivariate analysis was significantly higher in patients with HU (52,1%), compared to those without it (35,3%), confirming the Cox multivariate analysis to hyperuricemia as an independent risk factor for death [HR 1,89 (1,59 – 2,25)]. The Kaplan-Meier test showed a shorter survival time in hyperuricemic patients (Log Rank $<0,001$). There were also significant differences in the risk of hospitalization for cardiovascular causes (39,2% vs 32,5%) and HF (30% vs 22%) in patients with HU, confirmed by Cox analysis.

Conclusions: hyperuricemia was associated with a significant and independent increase in mortality in our patients, as well as an increased risk of hospitalizations and HF.

Keywords: atrial fibrillation, hyperuricemia, uric acid, prognosis.

5. INTRODUCCIÓN

5.1 FIBRILACIÓN AURICULAR

5.1.1 Definición

La fibrilación auricular (FA) es una taquiarritmia supraventricular con una activación eléctrica auricular descoordinada con la consecuente contracción auricular ineficaz ⁽¹⁾.

5.1.2 Epidemiología

A nivel mundial, la FA es la arritmia sostenida más común en adultos. La prevalencia estimada actualmente en éstos se encuentra entre el 2% y el 4% ⁽¹⁾, afectando a más de 37 millones de personas en todo el mundo ⁽²⁾.

La prevalencia e incidencia de la FA están estrechamente relacionadas con la edad avanzada y es por ello que se espera que su prevalencia se duplique en los próximos 40 años, en parte debido a los cambios en la población (aumento de la esperanza de vida, aumento de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y mejora de la supervivencia de las enfermedades cardiovasculares), a la aparición de mejores herramientas diagnósticas para su detección y a la intensificación de la búsqueda de FA no diagnosticada, apareciendo lo que muchos bautizan como “epidemia de la FA” ⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁴⁾.

Se asocia con una morbilidad (eventos cardiovasculares adversos importantes como insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, entre otros) y mortalidad (en muchos casos prematura) sustanciales, lo que conlleva una carga significativa para pacientes, la salud pública y la economía de la salud ⁽¹⁾⁽³⁾.

La edad avanzada, como se comentaba anteriormente, es uno de los factores de riesgo más importantes. La prevalencia de FA es muy baja entre las personas jóvenes (< 1% en menores de 40 años), pero aumenta con la edad, alcanzado entre el 10% y el 17% en las personas mayores de 80 años ⁽²⁾. Más del 70% de los pacientes con FA en Europa, Australia y Norteamérica tienen más de 65 años ⁽⁵⁾.

Pero la presencia de comorbilidades tales como enfermedad valvular, hipertensión (HTA), diabetes mellitus (DM), insuficiencia cardíaca (IC), enfermedad coronaria (EC), enfermedad renal crónica (ERC), sobrepeso/obesidad, síndrome metabólico o apnea obstructiva del sueño (SAHS) también es importante, influenciando su aparición y curso clínico (*Figura 1*). También se han visto involucrados ciertos factores genéticos, pero en la actualidad se aboga por focalizar la atención en los factores de riesgo modificables como el consumo de alcohol o el ejercicio físico ⁽¹⁾⁽²⁾.

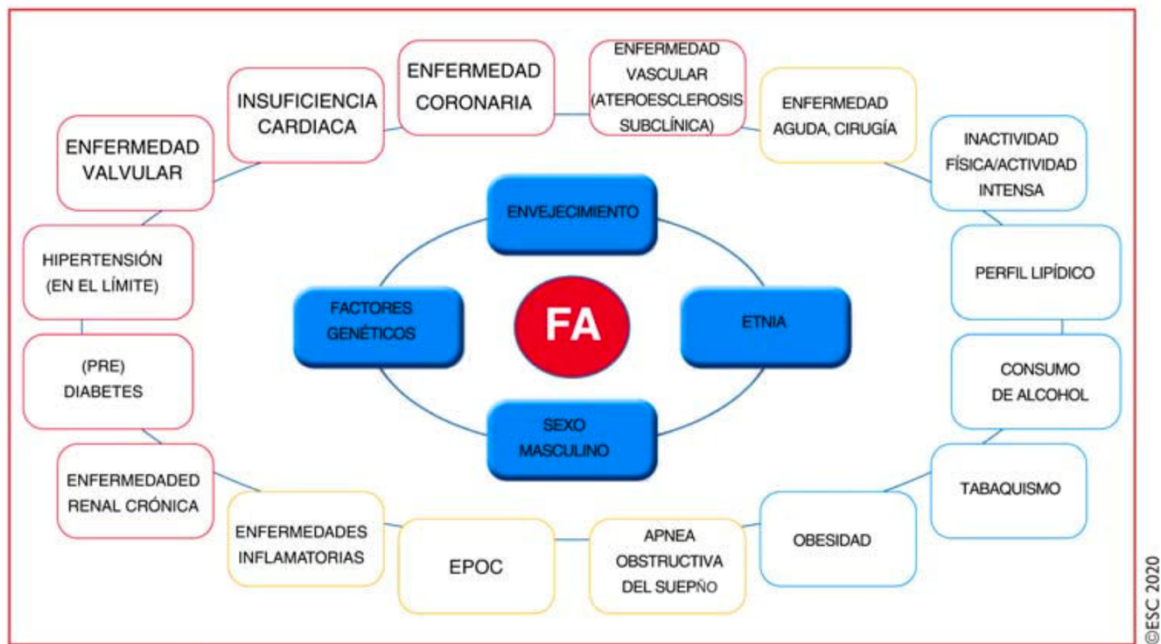


Figura 1. Resumen de los factores de riesgo para la aparición de FA (fibrilación auricular) ⁽¹⁾

La prevalencia, incidencia y riesgo ajustado a la edad es superior en hombres ⁽²⁾ y en personas de raza caucásica ⁽⁵⁾. Hace un tiempo se estimaba que 1 de cada 4 padecería FA a lo largo de su vida; ahora este riesgo es de 1 de cada 3 ⁽¹⁾⁽⁵⁾.

En Europa, la FA afecta actualmente a cerca de 9 millones de individuos mayores de 55 años, pero se espera que esta cifra aumente drásticamente en los próximos años, alcanzado los 19 millones de casos, ya que se estima que su prevalencia se multiplicará por 2,3 en el 2060 ⁽⁶⁾.

En cuanto a datos epidemiológicos de FA en España, hasta el año 2013, se disponían de pocos datos debido a la escasez de estudios precisos, ya que en muchos se excluía a población

mayor de 65 años (en la cual se encuentra la gran parte de pacientes con FA) y los métodos de estudio eran muy heterogéneos. En 2013, el estudio OFRECE ⁽⁷⁾, estimó la prevalencia de FA en España en el 4,4% en la población mayor de 40 años, similar en ambos sexos; llegando al 17% en la población mayor de 80 años; aumentando dicha prevalencia conforme lo hacia la edad. Aunque no había diferencias en la prevalencia total de FA según el sexo, sí las había según las franjas etarias, con mayor prevalencia en varones en las décadas inferiores a 80 años y predominio de mujeres en las superiores a 80 años. Aplicando los datos obtenidos a la población española, se estimó que alrededor de 1 millón de personas en España padecían FA, de las que 90.000 no estarían diagnosticadas aún ⁽⁴⁾.

5.1.3 Fisiopatología

La FA se caracteriza por una excitación auricular de alta frecuencia que produce una contracción auricular desincronizada y una excitación ventricular irregular. Aunque la FA puede ocurrir en ausencia de anomalías estructurales y electrofisiológicas conocidas, estudios epidemiológicos recientes han identificando comorbilidades, muchas de las cuales se ha visto que causan cambios estructurales e histopatológicos que constituyen un peculiar sustrato para que se desarrolle la FA ⁽⁸⁾. Conceptualmente, la FA es el resultado de una estrecha interacción entre un disparador o *trigger* y un sustrato favorable ⁽³⁾. A continuación, repasaremos brevemente los acontecimientos que se producen en la aurícula para que se inicie y perpetúe la FA.

5.1.3.1 Iniciación de la FA: focos ectópicos

La hipótesis dominante de la génesis de la FA es que disparos ectópicos rápidos (a modo de marcapasos diferente al nodo sinusal) inician una propagación de olas de reentrada en un sustrato auricular vulnerable. Posteriormente, la importancia relativa de estos latidos ectópicos disminuye conforme el sustrato de la FA progresa y se vuelve más estable.

Haissaguerre identificó por primera vez estos focos ectópicos (*trigger*) en un grupo de cardiomiocitos ubicados en la desembocadura de las venas pulmonares (VVPP) en pacientes con FA paroxística. Demostró que mediante la ablación de dichos focos se reducía la carga de FA, demostrando su papel en la génesis de la FA ⁽³⁾⁽⁹⁾.

Ahora se sabe que las VVPP poseen propiedades eléctricas únicas y una arquitectura de fibras compleja (células marcapasos, células de transición y células de Purkinje) que promueve las reentradas y la actividad ectópica que inicia la FA. Se ha visto que los cardiomiocitos de las venas pulmonares desarrollan una actividad similar a los marcapasos, que resulta en circuitos de despolarización espontánea y/o microrreentrada ⁽⁸⁾⁽¹⁰⁾.

Si bien el origen más común de esta actividad focal son las VVPP, también se han implicado otras áreas como las propias paredes auriculares, el tabique interauricular, el seno coronario y la vena cava superior; siendo estos orígenes más frecuentes en pacientes con FA avanzada o sometidos a ablación ⁽³⁾⁽¹⁰⁾.

Por otra parte, un factor importante en la patogenia de la conducción caótica que lleva a la FA es el aumento de la actividad parasimpática. Aunque es el tono adrenérgico simpático el que regula el mantenimiento de la actividad fibrilatoria; estudios recientes sugieren que el inicio de la FA se ve influido por la estimulación colinérgica. La actividad parasimpática está mediada por fibras autonómicas que inervan las aurículas y pueden ser estimuladas por un aumento del tono vagal. Estas fibras también pueden verse afectadas por muchos estados patológicos como la insuficiencia cardíaca congestiva y la enfermedad valvular mitral (patologías que producen un estiramiento auricular por el aumento de las presiones intracavitarias). Estos factores facilitan la actividad eléctrica de las venas pulmonares y modulan el periodo refractario auricular y la velocidad de conducción asociadas.

Por último, se ha visto que, ocasionalmente, la FA puede desencadenarse desde otras formas de arritmias supraventriculares como la taquicardia por reentrada intranodal, la taquicardia por reentrada auriculoventricular y el flutter auricular típico ⁽³⁾.

5.1.3.2 Perpetuación de la FA: reentradas

Mientras que los desencadenantes (latidos ectópicos) son necesarios para el inicio de la FA, un sustrato auricular vulnerable es igualmente importante para su mantenimiento. Las alteraciones estructurales, arquitectónicas y electrofisiológicas de las aurículas promueven la perpetuación de la FA al estabilizar las reentradas. El mecanismo de reentrada sigue siendo

controvertido, aunque existen dos hipótesis predominantes que incluyen rotores de reentrada o múltiples ondas independientes ⁽³⁾.

Datos recientes apoyan la existencia de una tercera hipótesis, la de la doble capa. Sugieren que la disociación eléctrica de las capas epicárdica y endocárdica también facilitan la reentrada ⁽³⁾.

Los sustratos auriculares que promueven las reentradas están caracterizados, como adelantábamos antes, por anomalías en los cardiomiocitos auriculares, cambios fibróticos y alteraciones en la matriz intersticial con depósito distintos al colágeno, principalmente.

La fibrosis auricular juega un papel clave en la fisiopatología de la FA. Diversos procesos patológicos que afectan a las aurículas (acumulación de fibras de colágeno, infiltración grasa o depósito de amiloide) contribuyen a la génesis y perpetuación de la FA. Se ha introducido el término “miocardiopatía auricular” para describir estos cambios histopatológicos ⁽¹¹⁾.

En resumen, se cree que hay una progresión con el tiempo a partir de la cual la FA pasa de ser una patología dependiente de un *trigger* a ser dependiente de un sustrato que la mantiene, perdiendo importancia los desencadenantes iniciales; predominando el remodelado auricular producido. Esto correspondería con lo observado en la clínica: la FA comienza siendo paroxística (dependiente de los focos ectópicos de las VVPP), progresa a una forma persistente y, en última instancia, se hace permanente, mantenida por el sustrato ⁽³⁾.

5.1.4 Factores de riesgo para el desarrollo de FA

Entre los factores de riesgo no modificables se encuentra el papel de la genética, donde la historia familiar de FA se asocia a un incremento del 40% en familiares de primer grado de padecerla. También, la edad (como factor de riesgo principal), el sexo (la prevalencia e incidencia es superior en varones) y la raza (mayor riesgo en caucásicos).

Por otra parte, encontramos factores de riesgo modificables (*Figura 1*). El estilo de vida sedentario se asocia con un riesgo elevado de FA en comparación con una vida activa; pero, paradójicamente, la actividad física extrema también se asocia con un riesgo aumentado de

padecer FA. El sedentarismo también se asocia con otros factores de riesgo de la FA como puede ser la HTA, la obesidad, la DM o el SAHS ⁽⁸⁾⁽¹²⁾.

El tabaquismo activo, así como el tabaquismo pasivo o la exposición durante la gestación o la infancia, se asocia con un riesgo aumentado ⁽⁸⁾⁽¹³⁾.

La obesidad y un IMC elevado predisponen a poseer otros factores de riesgo importantes de FA, aunque también, por sí solos, se han demostrado como factores de riesgo independientes ⁽⁸⁾. La DM aumenta el riesgo tanto en hombres como en mujeres un 40% y un 60% respectivamente. Un peor control glucémico y la diabetes de larga evolución confieren aun más riesgo ⁽¹⁴⁾.

El SAHS es una condición muy prevalente y constituye un factor de riesgo importante, también relacionado con la predisposición a padecer otros muchos ⁽¹⁵⁾. Se ha visto que estos pacientes tienen más recurrencias de su FA tras cardioversión eléctrica o ablación ⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾. Los pacientes tratados con CPAP tienen tasas de progresión a FA permanente menores que los no tratados ⁽⁸⁾.

La HTA y la enfermedad cardíaca (patología valvular, hipertrofia ventricular izquierda, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva) también son claras condiciones predisponentes ⁽¹⁰⁾.

Estudios recientes señalan que la exposición a un trabajo por turnos, especialmente turnos nocturnos, o haberlo estado a lo largo de la vida, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de FA y enfermedad coronaria, independientemente del riesgo genético; por lo que una disminución de estos turnos podría suponer una medida eficaz para reducir el riesgo cardiovascular en los trabajadores ⁽¹⁸⁾.

5.1.5 Consecuencias de la fibrilación auricular

La FA se asocia con un aumento del riesgo de padecer ictus y accidentes isquémicos transitorios (AIT), los cuales se relacionan con un aumento de la discapacidad y muerte prematura.

El riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes con FA es variable y modulado por otros factores de riesgo como la edad > 65 años, HTA, DM, ACV, AIT o TEP previo, enfermedad vascular, insuficiencia cardíaca y el sexo femenino; razón por la cual se diseñan escalas como la de CHA₂DS₂-VASc, entre otras, para identificar a los pacientes candidatos a recibir terapias farmacológicas (anticoagulantes) para evitar estos eventos adversos ⁽¹⁹⁾.

Si se comparan los pacientes con ictus con FA con los que no tienen FA, se ha visto que los primeros tienen tasas de mortalidad intrahospitalaria más alta, estancias en el hospital más prolongadas y tasas menores de recuperación posterior en el domicilio ^{(1) (20)}.

A parte de los accidentes tromboembólicos en territorios arteriales cerebrales, éstos también pueden producirse en territorios extracraneales (miembros inferiores, circulación mesentérica, esplénica y renal) ⁽²¹⁾. Son también frecuentes los tromboembolismos venosos. La FA también se ha relacionado con demencia, deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer y demencia vascular (incluso en pacientes sin historia de ACV) ^{(22) (23)}.

Además, la FA se asocia con la insuficiencia cardíaca, siendo estas dos entidades factores de riesgo de forma recíproca; ocurriendo lo mismo con el infarto agudo de miocardio ⁽⁸⁾.

Por último, a nivel de hospitalizaciones, aproximadamente el 30% de los pacientes con FA ingresan en el hospital como mínimo 1 vez al año y el 10%, al menos, 2 veces, lo cual representa el doble de probabilidades de hospitalización que para la población sin FA ajustada por edad y sexo. En una cohorte nacional, la FA fue la causa principal de hospitalización del 14% de los pacientes hospitalizados, pero su tasa de mortalidad fue <1%. Las causas más frecuentes de ingreso fueron alteraciones cardiovasculares (49%), causas no cardiovasculares (43%) y hemorragias (8%) ⁽¹⁾.

5.1.6 Clínica

La FA puede cursar de forma sintomática (palpitaciones, disnea, fatiga, dolor o presión en el pecho, poca tolerancia al ejercicio, mareo, trastornos del sueño...) o puede presentarse de forma asintomática o silente.

A su vez, en ocasiones se pueden producir episodios de FA en los que el paciente presente inestabilidad hemodinámica en forma de síncope, hipotensión sintomática, IC aguda, EAP, isquemia miocárdica o shock cardiogénico.

Los pacientes con FA pueden presentar diferentes síntomas, pero un 50-87% están asintomáticos al principio, con un pronóstico posiblemente menos favorable, ya que los efectos deletéreos propios de la FA también tienen lugar en aquellos pacientes en los que no se manifiesta en forma de síntomas ⁽¹⁾.

Más del 60% de los pacientes tienen un deterioro de la calidad de vida (siendo peor en mujeres, jóvenes y pacientes con comorbilidades) y de la tolerancia al ejercicio, pero solo el 17% sufre síntomas incapacitantes.

Puesto que los pacientes con FA pueden cursar sin síntomas o llegar a tener síntomas incapacitantes; y que la gravedad de los síntomas influye en las decisiones terapéuticas, se deben caracterizar los síntomas mediante la escala de la *European Heart Rhythm Association* (EHRA) (*Tabla 1*) y esclarecer la relación de los síntomas con la FA ⁽¹⁾.

Tabla 1. Escala EHRA de la sintomatología de la FA

Grado	Síntomas	Descripción
1	Ninguno	La FA no causa síntomas
2a	Leves	La actividad diaria normal no está afectada por los síntomas de la FA
2b	Moderados	La actividad diaria normal no está afectada por los síntomas de la FA, pero los síntomas suponen un problema para el paciente
3	Graves	La actividad diaria normal está afectada por los síntomas de FA
4	Incapacitantes	Se interrumpe la actividad diaria normal

FA: fibrilación auricular

5.1.7 Clasificación de la FA

Existen diferentes clasificaciones de la FA, pero tradicionalmente se contemplan 5 patrones en función de la presentación, la duración y la resolución espontánea de los episodios, como se puede ver en la *Tabla 2* ⁽¹⁾.

Estos patrones se corresponden bastante bien con la progresión de la enfermedad, la dependencia de determinados condicionantes mecánicos y la respuesta al tratamiento.

Así, en la FA paroxística los episodios dependen sobre todo de la presencia de desencadenantes, a menudo extrasístoles de las VVPP y no tanto del sustrato mantenedor; por lo que las terapias fundamentalmente dirigidas a los primeros, como la ablación con catéter, tienen mejores resultados que en otras formas de FA. En la FA persistente, la dependencia del sustrato mantenedor es mayor, y terapias como la cardioversión eléctrica cobran un sentido significativo.

La FA persistente de larga duración corresponde a una forma más avanzada de la enfermedad, con una respuesta al tratamiento farmacológico, con cardioversión y con ablación significativamente peor que las demás. Por último, la FA permanente no es más que la aceptación de su persistencia por parte del médico y el paciente, sin intentos de recuperar el ritmo sinusal ⁽²⁴⁾.

Tabla 2. Tipos de presentación de FA

Patrón de FA	Definición
Diagnosticada por primera vez	No ha sido diagnosticada antes, independientemente de la duración de la arritmia o la presencia y la gravedad de los síntomas
Paroxística	Revierte espontáneamente o con intervención en los primeros 7 días
Persistente	Se mantiene durante más de 7 días, incluidos los episodios que cesan con cardioversión tras más de 7 días
Persistente de larga duración	Continúa más de 1 año tras adoptar una estrategia para el control del ritmo cardíaco
Permanente	El paciente y el médico asumen la FA y no se adoptan nuevas medidas para restaurar o mantener el ritmo sinusal.

FA: fibrilación auricular

Recientemente, en la nueva guía de la FA del año 2020, se ha propuesto una caracterización estructurada en la que se examinan áreas específicas que tienen implicaciones en el

tratamiento y en el pronóstico. El esquema 4S-AF incluye: riesgo de ictus y gravedad de los síntomas, de la carga de FA y del sustrato ⁽¹⁾.

5.1.8 Diagnóstico y estudio

Para su diagnóstico es imprescindible objetivar la FA en un electrocardiograma (ECG), preferiblemente de 12 derivaciones. En su defecto, si se utiliza una tira de ECG (una derivación), la duración de la misma debe ser como mínimo de 30 segundos. Las características electrocardiográficas que se deben cumplir son ⁽¹⁾⁽²⁴⁾:

- 1) Intervalos R-R irregularmente irregulares. Como excepción a este criterio, está la concomitancia de FA con bloqueo auriculoventricular completo o con formas de taquicardia no dependientes de las aurículas para mantenerse, como la taquicardia ventricular.
- 2) Ausencia de onda P distinguibles.
- 3) Activaciones auriculares irregulares y caóticas (en forma de ondas f). La frecuencia auricular suele ser superior a los 300 lpm.

Puesto que la FA, frecuentemente, aparece en pacientes con FRCV o comorbilidades, en ocasiones ésta puede ser indicio de una enfermedad aun sin diagnosticar. Es por ello que estos pacientes pueden beneficiarse de una evaluación cardiovascular completa.

El “paquete básico” para la evaluación de todos los pacientes con FA debe incluir una historia médica completa y la evaluación de enfermedades concomitantes, el patrón de FA, el riesgo de ictus y los síntomas relacionados.

El ECG de 12 derivaciones, además de para el diagnóstico de la FA, nos permite descartar la presencia de alteraciones de la conducción, isquemia o signos de cardiopatía estructural.

Los análisis de laboratorio (función tiroidea y renal, electrolitos séricos y recuento sanguíneo completo) y la ecocardiografía transtorácica son necesarios para guiar el tratamiento.

Tras la primera aproximación, en algunos pacientes seleccionados será necesaria la realización de otros estudios como monitorización ambulatoria de ECG (Holter),

ecocardiografía transesofágica, determinaciones analíticas concretas (hs-cTnT, PCR, BNP/pro-BNP), evaluación cognitiva, angio-TC, TC o RM cerebral entre otras ⁽¹⁾.

5.1.9 Tratamiento de la FA

En las nuevas guías del 2020 de la ESC sobre el Diagnóstico y Tratamiento de la Fibrilación Auricular ⁽¹⁾ se presentaba como novedad la estrategia *Atrial fibrillation Better Care* (ABC), la cual permite la optimización de la atención a los pacientes con FA en todos los niveles asistenciales.

En comparación con estrategias anteriores, se ha asociado con menor riesgo de muerte total, menor incidencia de ictus, sangrado mayor, muerte cardiovascular y primera hospitalización; y tasas más bajas de eventos cardiovasculares.

La estrategia ABC se compone de tres pilares básicos:

- **A:** *Anticoagulation / Avoid stroke:* Anticoagulación / prevención del ictus.
- **B:** *Better symptom management:* Buen control de los síntomas.
- **C:** *Cardiovascular and Comorbidity optimization:* Control de los factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades.

5.1.9.1 A: Anticoagulación y prevención del ictus

En términos generales, la FA multiplica por 5 el riesgo de ACV, pero este riesgo no es homogéneo, ya que depende de la coexistencia de factores o modificadores específicos del riesgo ictus. Es fundamental calcular el riesgo individual de cada paciente de sufrir un ACV porque muchos se pueden beneficiar del tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) y, así, reducir dicho riesgo.

Las opciones terapéuticas actuales incluyen los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AVK), anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K o anticoagulantes de acción directa (ACOD), la antiagregación y la oclusión de la orejuela izquierda.

Como norma general, se prefieren los ACOD como primera elección por encima del resto de opciones farmacológicas. Como excepción encontraríamos aquellos pacientes portadores de válvulas cardíacas mecánicas, estenosis mitral (incluyendo la de etiología reumática) grado moderado a severa y aquellos que ya son tratados con AVK en los que se prefieren estos últimos; siempre que el INR se mantenga entre 2 y 3 con un TTR del 70%. Una limitación importante de los AVK es su estrecho rango terapéutico, que obliga a la monitorización frecuente y ajuste de dosis. De hecho, en pacientes tratados con AVK en los que no se consiguen dichos objetivos se puede plantear el cambio a ACOD o intensificar los esfuerzos para mejorar el TTR ⁽¹⁾.

El tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) con AAS y clopidogrel fue menos efectivo que la warfarina. La AAS en monoterapia no fue eficaz para la prevención de ictus. En suma, el tratamiento antiagregante plaquetario no se debe emplear para la prevención de ACV en pacientes con FA. Tampoco se recomienda el uso combinado de antiagregantes y ACO, ya que no se reduce el riesgo de ACV, pero el riesgo de sangrado es sustancialmente mayor ⁽¹⁾.

En cuanto a opciones no farmacológicas encontramos la oclusión y exclusión de la orejuela izquierda (principal fuente de trombos en pacientes con FA). Ésta no fue inferior al tratamiento con AVK y además presenta una menor tasa de hemorragias en el seguimiento a largo plazo. Puede ser una opción en pacientes con contraindicaciones para los ACO, aunque su principal indicación suele ser el alto riesgo hemorrágico percibido.

En ausencia de contraindicaciones absolutas para los ACO, el riesgo hemorrágico estimado no debe guiar por sí solo las decisiones sobre el uso de los mismos ⁽¹⁾.

5.1.9.1.1 Evaluación del riesgo de ictus

La patología valvular grave es el factor de riesgo más importante para ictus. Fuera de ella, en la “FA no valvular”, los factores de riesgo de ictus habituales se resumen en la escala clínica de riesgo CHA₂DS₂-VAS_C (Tabla 3) que incluye: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad entre 65-74 años y sexo femenino) ⁽¹⁾.

Los pacientes sin factores de riesgo (hombres = 0 y mujeres = 1) no son tributarios de anticoagulación, pero los que tienen algún factor de riesgo (hombres ≥ 1 y mujeres ≥ 2) son candidatos al tratamiento con ACO.

Tabla 3. Escala CHA₂DS₂-VAS_C para el riesgo tromboembólico en FA

Factores de riesgo y definición		Puntos
C	Insuficiencia cardíaca congestiva: ICC clínica o evidencia objetiva de disfunción del VI moderada-grave o MCH	1
H	Hipertensión o tratamiento antihipertensivo	1
A	Edad ≥ 75 años	2
D	Diabetes mellitus, tratamiento hipoglucemiante oral o insulina o glucosa en ayunas > 125 mg/dL	1
S	Ictus: antecedentes de ictus, AIT o tromboembolia	2
V	Enfermedad vascular: EC angiográficamente significativa, IM previo, EAP o placa aórtica	1
A	Edad 65-74 años	1
Sc	Sexo femenino	1
Puntuación máxima		9

FA: fibrilación auricular, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, VI: ventrículo izquierdo, MCH: miocardiopatía hipertrófica, AIT: accidente isquémico transitorio, IM: infarto de miocardio, EAP: edema agudo de pulmón.

Los factores de riesgo son dinámicos y, teniendo en cuenta a la población de edad avanzada con FA y otras comorbilidades (que cambian frecuentemente), es necesario reevaluar el riesgo de ictus en cada revisión médica ⁽¹⁾.

5.1.9.1.2 Evaluación del riesgo hemorrágico

Cuando se inicia tratamiento anticoagulante, es necesario, también, evaluar el potencial riesgo hemorrágico. Se usan factores de riesgo hemorrágico modificables y no modificables para diseñar distintas escalas de riesgo hemorrágico, entre las que destaca la escala HAS-BLED (Tabla 4), la cual se demostró mejor para la identificación de pacientes con riesgo hemorrágico bajo (0-2 puntos) ⁽¹⁾.

Tabla 4. Escala HAS-BLED para el riesgo hemorrágico en FA

Factores de riesgo y definición		Puntos
H	Hipertensión no controlada: PAS > 160 mmHg	1
A	Función renal o hepática anormal: Diálisis, trasplante, creatinina sérica > 200 mmol/L, cirrosis, bilirrubina > 2 veces el LSN, AST/ALT > 3 veces el LSN	1 cada uno
S	Ictus: ictus isquémico o hemorrágico previo	1
B	Antecedente o predisposición al sangrado: hemorragia mayor previa o anemia o trombocitopenia grave	1
L	INR lábil: TRT < 60% en pacientes que toman AVK	1
E	Pacientes mayores: edad > 65 años o fragilidad extrema.	1
D	Consumo de fármacos o ingesta excesiva de alcohol Uso concomitante de antiagregantes plaquetarios y AINE; consumo semanas de alcohol excesivo	1 cada uno
Puntuación máxima		9

PAS: presión arterial sistólica, LSN: límite superior normal, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanina aminotransferasa, TRT: tiempo en rango terapéutico, AVK: antagonistas de la vitamina K, AINE: antiinflamatorio no esteroideo

Una puntuación elevada en el riesgo hemorrágico no debe considerarse una contraindicación para iniciar tratamiento anticoagulante, ya que el beneficio neto de la anticoagulación es incluso mayor en este grupo de pacientes. Sin embargo, la evaluación del riesgo hemorrágico proporciona información útil para el manejo de los pacientes en anticoagulación oral, focalizando la atención en los factores de riesgo modificables, que se deben tratar y reevaluar de forma periódica; e identificar a los pacientes con un alto riesgo con factores de riesgo hemorrágico no modificables que deben asistir antes y más frecuentemente a revisión médica ⁽¹⁾.

5.1.9.2 B: Buen control de los síntomas

5.1.9.2.1 Control de la frecuencia cardíaca

Forma parte del tratamiento integral de la FA y usualmente es suficiente para mejorar los síntomas relacionados con esta enfermedad. No está claro el objetivo óptimo para la frecuencia cardíaca, aunque se suele optar inicialmente por ser más permisivos, estableciendo el objetivo en mantener una FC < 110 lpm.

Entre las opciones terapéuticas encontramos las medidas farmacológicas (betabloqueantes, calcioantagonistas no dihidropirimidínicos, digoxina y algunos antiarrítmicos –aunque de forma secundaria–) y medidas no farmacológicas como la ablación del nódulo auriculoventricular (NAV) y posterior colocación de marcapasos.

Se recomienda el uso de betabloqueantes, diltiazem o verapamilo como fármacos de primera línea para el control de la FC en pacientes con FEVI > 40%. Por otro lado, en pacientes con FEVI deprimida (< 40%) se prefieren los betabloqueantes y la digoxina.

Se debe considerar el tratamiento combinado con varios fármacos si con uno solo no se logra alcanzar el objetivo necesario. Si el paciente, finalmente, no responde o no tolera el tratamiento farmacológico, se deberá optar por ablación del NAV y colocación de un marcapasos de por vida ⁽¹⁾.

5.1.9.2.2 Control del ritmo cardíaco

Se refiere a los intentos para reestablecer y mantener el ritmo sinusal, pudiendo requerir la combinación de tratamientos, incluida la cardioversión (farmacológica o eléctrica), fármacos antiarrítmicos y ablación con catéter.

La terapia de control del ritmo se recomienda para mejorar los síntomas y la calidad de vida en pacientes con FA.

Algunos datos publicados sugieren que las tasas de progresión de la FA son significativamente inferiores con el control del ritmo que con el control de la frecuencia cardíaca ⁽²⁵⁾. Para muchos pacientes podría ser útil considerar una intervención precoz para prevenir la progresión de la FA ⁽²⁶⁾.

5.1.9.2.2.1 Cardioversión

En el control agudo del ritmo cardíaco, la cardioversión eléctrica directa sincronizada es el método idóneo para pacientes con FA e inestabilidad hemodinámica, ya que es más efectiva que la cardioversión farmacológica y revierte inmediatamente la FA a ritmo sinusal. Para pacientes estables, se puede intentar tanto la cardioversión eléctrica como farmacológica ⁽¹⁾.

A) Cardioversión farmacológica

La cardioversión farmacológica es un procedimiento electivo indicado en pacientes estables, después de haber considerado el riesgo tromboembólico del paciente, ya que está contraindicada en caso de presencia confirmada o sospechada de trombos en la OI. La eficacia de esta medida no se ha podido establecer del todo, ya que se observa restauración espontánea del ritmo sinusal en las primeras 48 horas de hospitalización en el 76-83% de los pacientes con FA de aparición reciente. Esta evolución natural de muchos episodios permite considerar la estrategia “esperar y vigilar” (normalmente menos de 24 horas) en episodios de FA de reciente aparición.

La elección del fármaco específico se basa en el tipo y gravedad de la cardiopatía asociada. El vernakalant i.v. puede emplearse en la mayoría de los pacientes excepto en aquellos con SCA reciente o IC grave. La flecainida y otros fármacos del grupo Ic están indicados en pacientes sin hipertrofia del VI (HVI) marcada, disfunción sistólica del VI o cardiopatía isquémica. En el caso de pacientes con IC o patología cardíaca estructural se recomienda la amiodarona i.v.

Para pacientes seleccionados con FA paroxística poco frecuente o de nueva aparición, sin enfermedad estructural o cardiopatía isquémica significativas, se puede optar por la

autoadministración a nivel ambulatorio de una dosis oral de flecainida o propafenona; estrategia denominada “pastilla en el bolsillo” ⁽¹⁾(27).

B) Cardioversión eléctrica

Consiste en la aplicación de un choque de corriente continua que se sincroniza con el complejo QRS del ECG del paciente; todo esto a través de electrodos colocados sobre la pared torácica. Es más eficaz que la cardioversión farmacológica y produce la restauración inmediata del ritmo sinusal, por lo que es de elección en pacientes inestables.

Previo a la cardioversión eléctrica, en el caso de ser electiva en paciente estable, se recomienda la administración de FAA para aumentar la eficacia de la cardioversión ⁽¹⁾.

5.1.9.2.2.2 Anticoagulación en pacientes sometidos a cardioversión

Los pacientes sometidos a cardioversión tienen un riesgo aumentado de ACV y tromboembolismo, especialmente en ausencia de tratamiento con ACO y cuando la duración del episodio de FA es > 12 horas, sobre todo cuando es > 48 horas; ya que se presupone que un trombo se haya podido formar en la OI y debido a la restauración súbita del ritmo sinusal, dicho trombo pueda incorporarse a la circulación sanguínea.

Es por ello que en episodios de FA con una duración > 48 horas o cuando ésta es desconocida, está indicada la anticoagulación efectiva con ACO (preferentemente ACOD) durante al menos 3 semanas antes de practicar la cardioversión electiva (farmacológica o eléctrica). Asimismo, deberá mantenerse ACO durante 4 semanas más después del procedimiento, independientemente del riesgo de ACV del paciente, ya que, tras la cardioversión, se produce un fenómeno de aturdimiento cardíaco que puede favorecer aun la formación de trombos.

Tras estas 4 semanas, se calculará el riesgo de ACV del paciente con la escala CHA₂DS₂-VASc para indicar un tratamiento con ACO indefinido en aquellos con riesgo aumentado.

En pacientes con bajo riesgo trombótico y con una duración del episodio muy corta, podría no aplicarse la anticoagulación durante las 4 semanas siguientes al procedimiento.

Se recomienda la realización de una ETE para excluir trombos cardíacos como alternativa a la anticoagulación durante 3 semanas previas a la cardioversión cuando se planifica una cardioversión precoz ⁽¹⁾.

5.1.9.2.2.3 Prevención de recurrencias de episodios de FA

A) Tratamiento antiarrítmico a largo plazo

El objetivo del tratamiento con FAA es mejorar los síntomas relacionados con la FA. Por ello, para decidir si se inicia el tratamiento a largo plazo hay que tener en cuenta la carga sintomática, las posibles reacciones adversas y las preferencias del paciente. Se pueden utilizar los mismos fármacos que se utilizan en cardioversión de episodio agudo, teniendo en cuenta las características del paciente para elegir el mejor fármaco.

La administración de FAA, comparada con la ausencia de tratamiento, aproximadamente duplica el mantenimiento en ritmo sinusal ⁽¹⁾.

B) Ablación por catéter

En general, la ablación con catéter de las VVPP es más efectiva que el tratamiento con FAA, aunque se sigue manteniendo ésta como opción de segunda línea, salvo preferencia del paciente.

5.1.9.3 C: Control de factores de riesgo cardiovascular y enfermedades concomitantes

Este pilar del manejo de pacientes con FA se refiere al control (identificación y tratamiento) de los factores de riesgo y las comorbilidades. Ello se complementa con el tratamiento para la prevención del ictus y reduce la carga de la FA y la intensidad de los síntomas.

Modificar los hábitos de vida poco saludables y el tratamiento por objetivos de las comorbilidades para reducir la carga de FA y la intensidad de los síntomas es una estrategia fundamental en el manejo de estos pacientes.

Se debe hacer hincapié en el control de la obesidad y pérdida de peso; evitar el consumo de alcohol y cafeína; promover la actividad física, buen control de la HTA, la IC y EC; DM y SAHS ⁽¹⁾.

5.2 HIPERURICEMIA

5.2.1 Definición

En condiciones normales, el nivel de ácido úrico sérico (AUS) se mantiene en cifras inferiores a 7 mg/dL en varones e inferiores a 6 mg/dL en mujeres. Aunque la definición de hiperuricemia (HU) asintomática todavía se está discutiendo ⁽²⁸⁾ ⁽²⁹⁾, después de todo es simplemente un trastorno bioquímico. Por encima de esos niveles se considera hiperuricemia, factor de riesgo para la manifestación de crisis recidivantes de artritis aguda y enfermedad renal (glomerular, tubular, intersticial y nefrolitiasis). La gota es una enfermedad crónica con períodos de inflamación, causados por el depósito de cristales de urato monosódico (UMS) como resultado de la HU mantenida ⁽³⁰⁾ ⁽³¹⁾.

Aunque la presencia de HU es esencial para la formación de cristales, solo una parte de la población de pacientes con HU desarrolla gota; entre el 3% y el 26 % de los pacientes en estudios con un período de seguimiento de 5 a 10 años. Por lo tanto, el hallazgo de HU no es suficiente para hacer el diagnóstico de gota ⁽²⁹⁾.

Se definen 4 estadios dentro de la progresión de la HU ⁽²⁹⁾:

- Hiperuricemia sin depósito de cristales de UMS.
- Depósito de cristales de UMS sin síntomas de gota.
- Depósito de cristales de UMS con ataques agudos de gota.
- Gota avanzada con la aparición de tofos, artritis crónica. Ésta aparece 10 años tras el primer ataque agudo de gota en ausencia de tratamiento adecuado.

Un gran número de estudios epidemiológicos recientes describe el vínculo entre la HU, la ERC y la HTA, diabetes, aterosclerosis, FA y otras enfermedades cardiovasculares ⁽²⁹⁾ ⁽³²⁾.

5.2.2 Epidemiología

La definición de hiperuricemia varía ampliamente entre diferentes estudios, lo que hace que las conclusiones epidemiológicas sean algo inconsistentes. La prevalencia de la HU en la población general es alta: en un estudio epidemiológico nacional que incluyó a más de 13.000 hombres de entre 18 y 70 años, un 7% tenía una concentración sérica de uratos igual o superior a 7 mg/dL ⁽³⁰⁾ ⁽³¹⁾, aunque hay estudios que la elevan a cerca del 22% en otros países occidentales ⁽²⁹⁾. Dicha prevalencia depende del sexo, la edad y la etnia; alcanzado una meseta en los 70 años.

Entre los pacientes hospitalizados, aproximadamente el 15% presenta HU. En niños prepuberales y en mujeres premenopáusicas la HU es excepcional ⁽³¹⁾.

La HU es el pilar clave de la patogénesis de la gota que ocurre en el 3-6 % de los hombres y del 1 al 2 % de las mujeres de los países occidentales. La relación lineal entre los niveles de AUS y el riesgo de gota se ha demostrado en muchos estudios. Así, la incidencia de gota es del 0,1% cuando la concentración de AUS es < 7 mg/dL; aumentando al 0,5% con concentraciones de entre 7 y 8,9 mg/dL y es próxima al 5% para uricemias superiores a 9 mg/dL ⁽³¹⁾.

En los últimos 10 años, los datos epidemiológicos muestran consistentemente un aumento en la prevalencia de HU y gota. Esto podría ser causado por un rápido desarrollo económico y el cambio en los hábitos dietéticos y el estilo de vida. Destaca que los niveles de AUS son más altos en subgrupos de sujetos con alto riesgo cardiovascular, incluidas mujeres posmenopáusicas, pacientes de raza negra con HTA o ERC ⁽²⁹⁾.

5.2.3 Etiología y fisiopatología

El principal factor de riesgo de HU en los seres humanos es la inactivación mutacional del gen de la uricasa, una enzima que degrada el urato a alantoína, que es más soluble. No obstante, para generar HU se requieren factores de riesgo adicionales ⁽²⁹⁾.

Los altos niveles de AUS son causados predominantemente por una eliminación insuficiente (90%) o sobreproducción (10%).

El primero de los casos supone la causa más común (alrededor del 90%) y resulta de la disminución del aclaramiento renal de ácido úrico. Se debe principalmente al uso de diuréticos, aunque existen otros fármacos, como el ácido nicotínico, etambutol o ciclosporina, que también incrementan los niveles de AUS ⁽³⁰⁾. Aquí se ve afectado el correcto funcionamiento de los transportadores URAT-1 ⁽²⁹⁾.

El segundo se debe a una mayor ingesta de purinas o fructosa, factores genéticos y ambientales, trastornos metabólicos; o a un aumento de purinas endógenas catabolizadas, como sucede en neoplasias o como consecuencia de su tratamiento, enfermedades linfó y mieloproliferativas y anemias hemolíticas; la ingestión de alcohol, etc... ⁽²⁹⁾

La síntesis se ve afectada principalmente por la fosforribosil-pirofosfato sintetasa o la vía de rescate de purinas influenciada por la hipoxantina-xantina fosforribosil transferasa. La fructosa causa principalmente el agotamiento del ATP, aumentando la generación y liberación de AUS.

5.2.4 Tratamiento hipouricemiante

El objetivo terapéutico debe consistir en mantener la uricemia por debajo de su límite de solubilidad en suero (7 mg/dL). Dicho objetivo puede alcanzarse con fármacos que aumentan la excreción renal de ácido úrico (uricosúricos: Probenecid, Sulfinpirazona) o que inhiben la síntesis de AUS por inhibición de la enzima xantina oxidasa (Alopurinol o Febuxostat) ⁽³²⁾.

5.2.4.1 Fármacos inhibidores de la xantina oxidasa

La xantina oxidasa (XO) es la forma de enzima xantina deshidrogenasa responsable de convertir la hipoxantina en AU en la vía del metabolismo de la purina. Durante este proceso, se producen especies reactivas de oxígeno (ROS).

Es por ello que se han visto beneficios potenciales de los inhibidores de la xantina oxidasa atribuidos a sus propiedades antioxidantes distintos a los producidos por la reducción de AUS, mediante la inhibición de la producción de ROS.

Estos agentes son la primera línea en la terapia hipouricemiante para la gota, siendo efectivos en la mayoría de los pacientes hiperuricemicos con un perfil de tolerabilidad aceptable ⁽³³⁾.

Un metaanálisis construido con los datos de 81 ensayos clínicos aleatorizados (n = 10684) mostró que los inhibidores de la xantina oxidasa reducen el riesgo de eventos cardiovasculares (OR 0,60; p = 0,001) y el riesgo de aparición o empeoramiento de la HTA (OR 0,54; p = 0,002) en comparación con placebo ⁽³⁴⁾, apoyando la idea de que el ácido úrico y la HU participen en la patogénesis de la FA.

5.2.4.1.1 Alopurinol

El Alopurinol y su principal metabolito Oxipurinol son respectivamente análogos de la hipoxantina y la xantina, y disminuyen la formación de AUS al unirse e inhibir la xantina oxidasa. Este medicamento se puede administrar por vía oral o parenteral.

Tras su administración por vía oral, el Alopurinol se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal superior. La concentración plasmática máxima se alcanza en 30 minutos después de la ingestión, y la semivida plasmática es de 2-3 h.

El principal metabolito activo del Alopurinol es el Oxipurinol, que se filtra y reabsorbe parcialmente en los riñones, teniendo el mismo mecanismo de acción que el Alopurinol, pero una vida media plasmática del orden de 14-30 h.

El Alopurinol tiene un efecto reductor de AU dosis-dependiente y generalmente se administra a una dosis diaria de 100 mg a 600 mg/día para el tratamiento de la hiperuricemia crónica ⁽³³⁾. Hay estudios recientes que afirman que solo dosis bajas de alopurinol (≤ 300 mg/día) pueden reducir el riesgo de eventos cardiovasculares ($p < 0,001$) ⁽³⁵⁾.

5.2.5 Ácido úrico y estrés oxidativo

El aumento de la actividad de la XO influye en la formación de ROS, lo que desemboca en disfunción endotelial vascular. Esto ocurre cuando hay un aumento del catabolismo de las purinas y posterior producción de AUS, ya que, la xantina oxidoreductasa convierte intensamente la hipoxantina en xantina y la xantina en AUS.

El estrés oxidativo generado por la hiperactividad de la XO tiene un efecto perjudicial en el endotelio vascular, incluidas las arterias coronarias. Por lo tanto, el aumento de los niveles de AUS altera el metabolismo oxidativo, estimulando el sistema renina-angiotensina e inhibiendo la liberación de NO endotelial ⁽²⁹⁾.

El AUS, en concentraciones fisiológicas, actúa como antioxidante. En cambio, en valores considerados como hiperuricémicos, actúa como pro-oxidante. Es por ello, que el AUS tiene un comportamiento dual en algunas enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. Por un lado, el AU tiene actividad antioxidante y puede neutralizar ROS. Como uno de los principales antioxidantes endógenos en el cuerpo humano, el AUS contribuye hasta el 60% de la capacidad antioxidante plasmática, lo que puede proteger a las células del estrés oxidativo ⁽²⁹⁾⁽³⁶⁾.

Por otro lado, el AU promueve actividad oxidativa en las células, que puede estar relacionada con los radicales libres de oxígeno producidos por ROS. Los mecanismos prooxidación del AU incluyen:

1. Reducción de la producción de óxido nítrico en las células endoteliales arteriales e inhibición de la vasodilatación.
2. Inhibición de la síntesis de adiponectina en los adipocitos.
3. Daño del ciclo del ácido tricarbóxico y de la beta-oxidación de ácidos grasos.

4. Activación del sistema renina-angiotensina, estimulación de la proliferación de células vasculares del músculo liso y la producción de angiotensina II.
5. Generación de una reacción inflamatoria crónica.

Los efectos duales del AUS sobre los antioxidantes y prooxidantes pueden estar estrechamente relacionados con la actividad de la XO en circulación ⁽³²⁾.

En particular, dado que una alta concentración de AUS se asocia con marcadores inflamatorios, es decir, aumento de PCR o neutrófilos, la inflamación parece ser un vínculo importante entre la HU y las ECV y las enfermedades renales ⁽³²⁾ ⁽²⁹⁾.

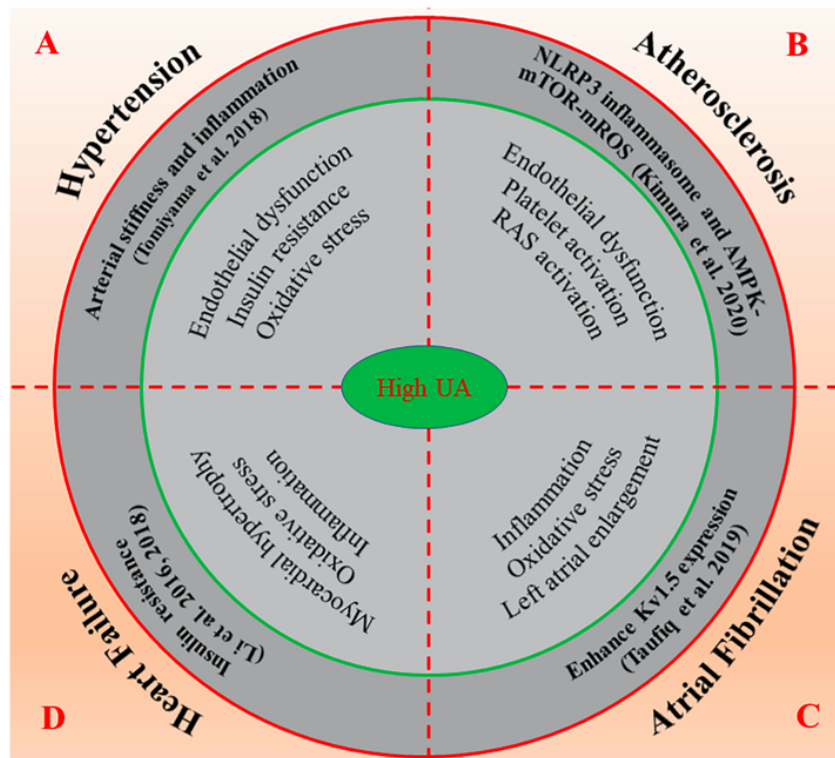


Figura 2. Posibles mecanismos moleculares por los que la hiperuricemia (HU) promueve la aparición y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. La HU regula numerosas señales moleculares como la inflamación, el estrés oxidativo, la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial, lo que afecta a la progresión y el pronóstico de enfermedades cardiovasculares como la hipertensión (A), la aterosclerosis (B), la fibrilación auricular (C) y la insuficiencia cardíaca (D) ⁽³²⁾.

5.2.6 Hiperuricemia, riesgo cardiovascular y FA

El ácido úrico se considera un factor independiente para el desarrollo de una amplia variedad de trastornos microvasculares y macrovasculares: HTA, síndrome metabólico, enfermedad coronaria, DM, enfermedad cerebrovascular y ERC; y, a la inversa, estas comorbilidades aumentan la incidencia de HU.

La HU promueve la aparición y desarrollo de enfermedades cardiovasculares mediante la regulación de señales moleculares, como la respuesta inflamatoria al estrés oxidativo, la resistencia a la insulina, la disfunción endotelial y el estrés del retículo endoplásmico ⁽³²⁾.

Algunos estudios indican una relación entre el nivel de AUS y la ECV no solo en pacientes con HU claramente diagnosticada, sino también con valores considerados como normales-altos, es decir, $> 5,2 - 5,5$ mg/dl ⁽²⁹⁾ ⁽³³⁾. De hecho, *Virdis et al.* ⁽³⁷⁾ afirma que el umbral de AUS que aumenta el riesgo de mortalidad total (4,7 mg/dl) y mortalidad cardiovascular (5,6 mg/dl), fue significativamente inferior a los criterios de diagnóstico clínico de HU.

En los últimos años, numerosos estudios clínicos han confirmado que la HU se asocia a la FA, siendo esta relación más fuerte en mujeres que en hombres.

En un metaanálisis para estudiar la relación entre los valores de AUS y la incidencia de FA, *Zhang et al.* ⁽³⁸⁾ concluyeron que niveles altos [RR 1,90; IC95% (1,64 - 2,23)] y moderados [RR 1,36; IC95% (1,16 - 1,59)] de AUS se asociaban con un incremento en la incidencia de FA en comparación con niveles bajos de AUS, confirmando así que el riesgo aumenta no sólo a partir de niveles de AUS que se consideran hiperuricemia, sino que a partir de 5 mg/dL de AUS este riesgo ya aumenta. Por otra parte, también se concluyó que por cada 1 mg/dL de incremento de AUS, la incidencia de FA se incrementaba un 21%.

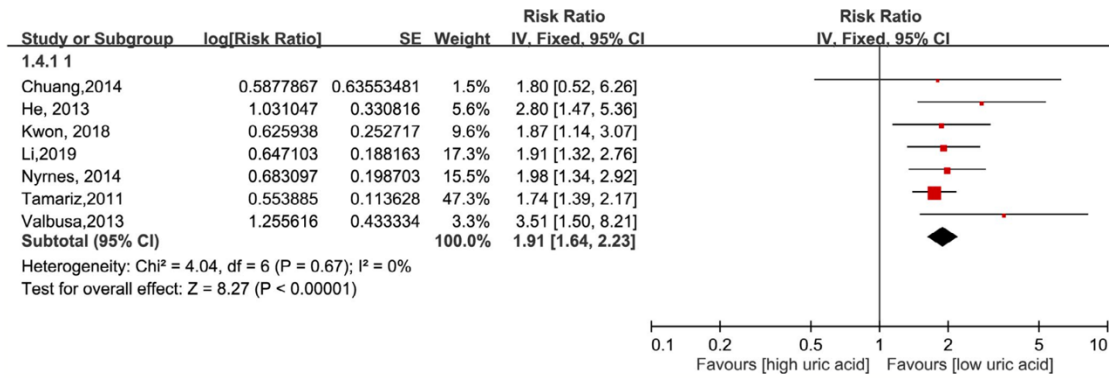


Figura 3. Forest plot de riesgo relativo de fibrilación auricular en individuos con niveles altos de ácido úrico sérico frente a niveles bajos ⁽³⁸⁾.

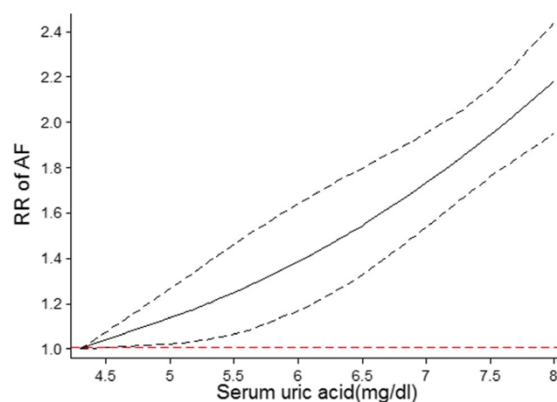


Figura 4. Relación entre los niveles de ácido úrico sérico y el riesgo relativo (RR) para fibrilación auricular. La línea sólida representa el RR estimado y las líneas discontinuas el IC95% ⁽³⁸⁾.

La HU se ha asociado con disfunción endotelial en mujeres posmenopáusicas, lo que sugiere que la HU podría ser un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares, incluyendo FA y enfermedad coronaria, especialmente en mujeres posmenopáusicas ⁽³²⁾.

Además, el AUS también es un factor de riesgo independiente de trombos en la aurícula izquierda en pacientes con FA no valvular o con estenosis mitral aun estando en ritmo sinusal. El nivel de AUS se relaciona negativamente con la función sistólica de la orejuela de la aurícula izquierda. Por este motivo, puede proporcionar información pronóstica para eventos tromboembólicos a largo plazo en pacientes con FA. También hay estudios que sugieren que la HU se asocia con un mayor riesgo de recurrencia de FA después de la ablación con catéter ⁽³²⁾.

Los mecanismos por los que la HU promueve la FA y la aparición de trombos en la AI aun no están claros. Una posible explicación de esta asociación es que la HU induce estrés oxidativo e inflamación, como adelantábamos anteriormente. Además, la HU se asocia de forma independiente con un aumento del diámetro auricular izquierdo. La dilatación de la aurícula izquierda está estrechamente relacionada con la aparición de FA y trombosis.

A su vez, la HU aumenta la expresión de la proteína Kv1.5 al activar el ERK y el estrés oxidativo en los miocitos auriculares de ratón (células HL-1) amplificando las corrientes del canal ultrarrápido rectificador-retardado de K^+ y acortando el potencial de acción.

Además, el mecanismo molecular por el que la HU induce la expresión de Kv1.5 también puede atribuirse a una mayor fosforilación de Akt y factor de choque térmico 1 (HSF1), lo que conduce a un aumento de la expresión de la proteína de choque térmico 70 (Hsp70).

En resumen, aunque la relación entre la HU y la FA ha sido ampliamente reconocida, el mecanismo de aparición y mantenimiento de la FA causado por la HU no se ha aclarado completamente. La evidencia disponible sugiere que la mayor expresión Kv1.5 inducida por HU puede ser un mecanismo novedoso ⁽³²⁾ ⁽³⁶⁾.

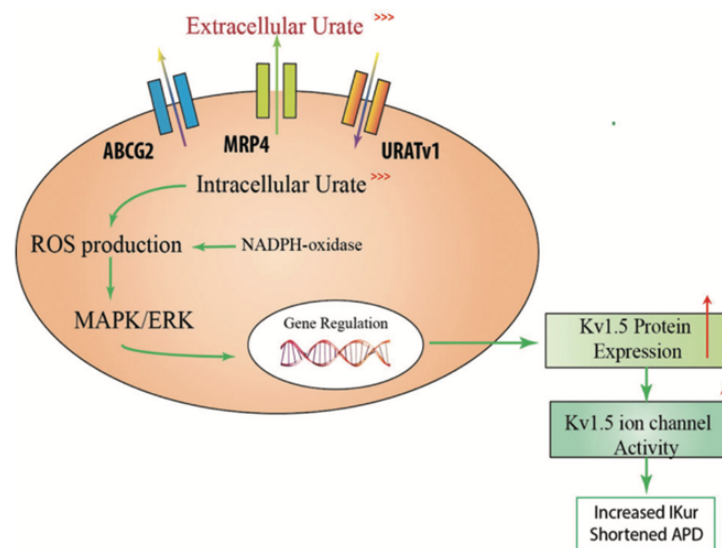


Figura 5. Representación esquemática de los mecanismos por los cuales la hiperuricemia induce la sobreexpresión de Kv1.5. La concentración de AUS extracelular aumentada activaría los canales-receptores URAT y entraría más AUS en las células. El ácido úrico intracelular induciría la producción de ROS, que depende de la NADPH-oxidasa ⁽³⁶⁾.

5.3 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Como se ha ido comentando a lo largo de la introducción, la FA es la arritmia con interés clínico más común en adultos, cuya prevalencia e incidencia se encuentran en continuo crecimiento por los motivos anteriormente expuestos.

A su vez, la hiperuricemia es una condición también muy prevalente e incidente, y se espera que ello vaya a más, en cierta forma paralelamente a las cifras de la FA.

En los últimos años son muchos los trabajos que han analizado la relación que existe entre ambas patologías, habiéndose descrito que la hiperuricemia puede ser un factor de riesgo independiente de padecer FA. No obstante, la influencia de la HU en el curso temporal de la FA apenas ha sido estudiada. Es por ello que nos propusimos analizar el impacto de los niveles de ácido úrico sérico en los pacientes ya diagnosticados de FA, poniendo el foco en los cambios en el pronóstico que pudieran producirse respecto a los pacientes con FA y sin HU.

6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

6.1 HIPÓTESIS

Los pacientes con FA e hiperuricemia presentan una evolución de peor pronóstico, con mayor morbimortalidad, en comparación a los pacientes que no presentan hiperuricemia.

6.2 OBJETIVOS

El objetivo general del estudio consiste en conocer si el nivel de ácido úrico sérico de los pacientes que presentan FA puede ser un factor pronóstico en cuanto a mortalidad, recidivas y aparición de complicaciones asociadas a la FA.

6.2.1 Objetivos específicos

6.2.1.1 Objetivo primario

Comparar la mortalidad de los pacientes con FA e hiperuricemia con aquellos que presentan FA sin hiperuricemia.

6.2.1.2 Objetivos secundarios

1. Estudiar las diferencias clínicas y analíticas entre los pacientes que presentan hiperuricemia y los pacientes sin hiperuricemia.
2. Estudiar las posibles diferencias respecto a la aparición de complicaciones relacionadas con la FA durante el seguimiento según los pacientes presenten hiperuricemia o no:
 - a. Recidiva de FA.
 - b. Nuevo episodio de atención en urgencias.
 - c. Hospitalizaciones de causa cardiovascular.
 - d. Descompensaciones de ICC.
 - e. Episodios embólicos o trombóticos.
 - f. Episodios hemorrágicos mayores y menores.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Este trabajo se ha planteado como un estudio de cohortes retrospectivo, ya que se trata de un estudio analítico, no experimental (observacional), longitudinal y no aleatorizado.

- Es **observacional** porque el factor de exposición (hiperuricemia) no ha sido asignado por el investigador. Éste se limita a observar y valorar si las diferencias observadas entre las dos cohortes son debidas, en parte, a la hiperuricemia.
- Es **analítico** porque busca estudiar la hipotética relación de causa entre la presencia de altos niveles de ácido úrico séricos en pacientes con FA y una evolución más tórpida y complicada.
- Es de **cohortes** porque los grupos que se comparan se dividen en base a la presencia o ausencia de un factor de exposición (hiperuricemia), la cual es asignada **sin aleatorización**, ya que el investigador no interfiere en la evolución natural de los grupos.
- Es **retrospectivo** porque los hechos que se estudian ya han sucedido cuando se lleva a cabo la investigación y los datos se han recogido directamente de las historias clínicas.
- Es **longitudinal** porque existe un intervalo temporal entre las diferentes variables que se recogen.

7.2 ÁMBITO DEL ESTUDIO

Todos los datos recogidos y analizados se han extraído de pacientes pertenecientes al Consorcio Hospitalario General Universitario de Valencia (CHGUV), siendo, por tanto, un estudio **monocéntrico** en un hospital terciario.

7.3 PERIODO A ESTUDIO

Los datos recogidos se engloban dentro del periodo comprendido entre el 1 de enero del 2010 y el 31 de diciembre del 2015. Los pacientes han tenido un seguimiento mínimo de 1 año; de media $3,7 \pm 1,4$ años.

7.4 RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos se produjo en dos tandas. La primera se realizó en el mes de agosto de 2021, en la que se llevó a cabo la revisión de las historias clínicas de los pacientes y los informes de alta del Servicio de Urgencias Hospitalarias del CHGUV.

La segunda recogida de datos se realizó en diciembre de 2021, momento en el cual el Servicio de Análisis Clínicos nos facilitó los valores analíticos de ácido úrico sérico de los pacientes del CHGUV, de los cuales se extrajeron los valores referentes a los pacientes del estudio.

7.5 POBLACIÓN A ESTUDIO

Se han seleccionado a pacientes de ambos sexos atendidos en el servicio de urgencias hospitalarias del CHGUV por un episodio de FA, entre enero del 2010 y diciembre del 2015.

7.5.1 Criterios de exclusión

- Edad inferior a 18 años.
- Ausencia de valor del ácido úrico sérico para estudio.
- Diagnóstico incorrecto de FA.

7.5.2 Tamaño de la muestra

El número inicial de pacientes reclutados fue de 2017 pacientes. Posteriormente se excluyeron 5 pacientes porque tenían un diagnóstico incorrecto de FA. A su vez, se eliminaron otros 4 pacientes por ser menores de edad. Finalmente, tras revisar los datos analíticos disponibles de los pacientes, se decidió excluir a otros 236 pacientes por no disponer de un valor de AUS necesario para estudiarlos. Con todo ello el número final de pacientes incluidos en el estudio ha sido de 1772 pacientes.

7.6 COHORTES ESTUDIADAS

Se dividió a los pacientes del estudio en dos cohortes en dependencia de si tenían o no hiperuricemia (definida como valores de AUS ≥ 7 mg/dL en ambos sexos).

- Grupo 1: pacientes sin hiperuricemia (AUS < 7 mg/dL).
- Grupo 2: pacientes con hiperuricemia (AUS ≥ 7 mg/dL).

A su vez, los pacientes fueron asignados a 4 cohortes en función del cuartil que ocupaban según el valor de AUS que constaba sobre ellos:

- Cuartil 1: pacientes con un AUS inferior a 4,6 mg/dL.
- Cuartil 2: pacientes con un AUS entre 4,6 y 5,6 mg/dL.
- Cuartil 3: pacientes con un AUS entre 5,7 y 6,9 mg/dL.
- Cuartil 4: pacientes con un AUS igual o superior a 7 mg/dL. Corresponde al grupo 2 anteriormente nombrado.

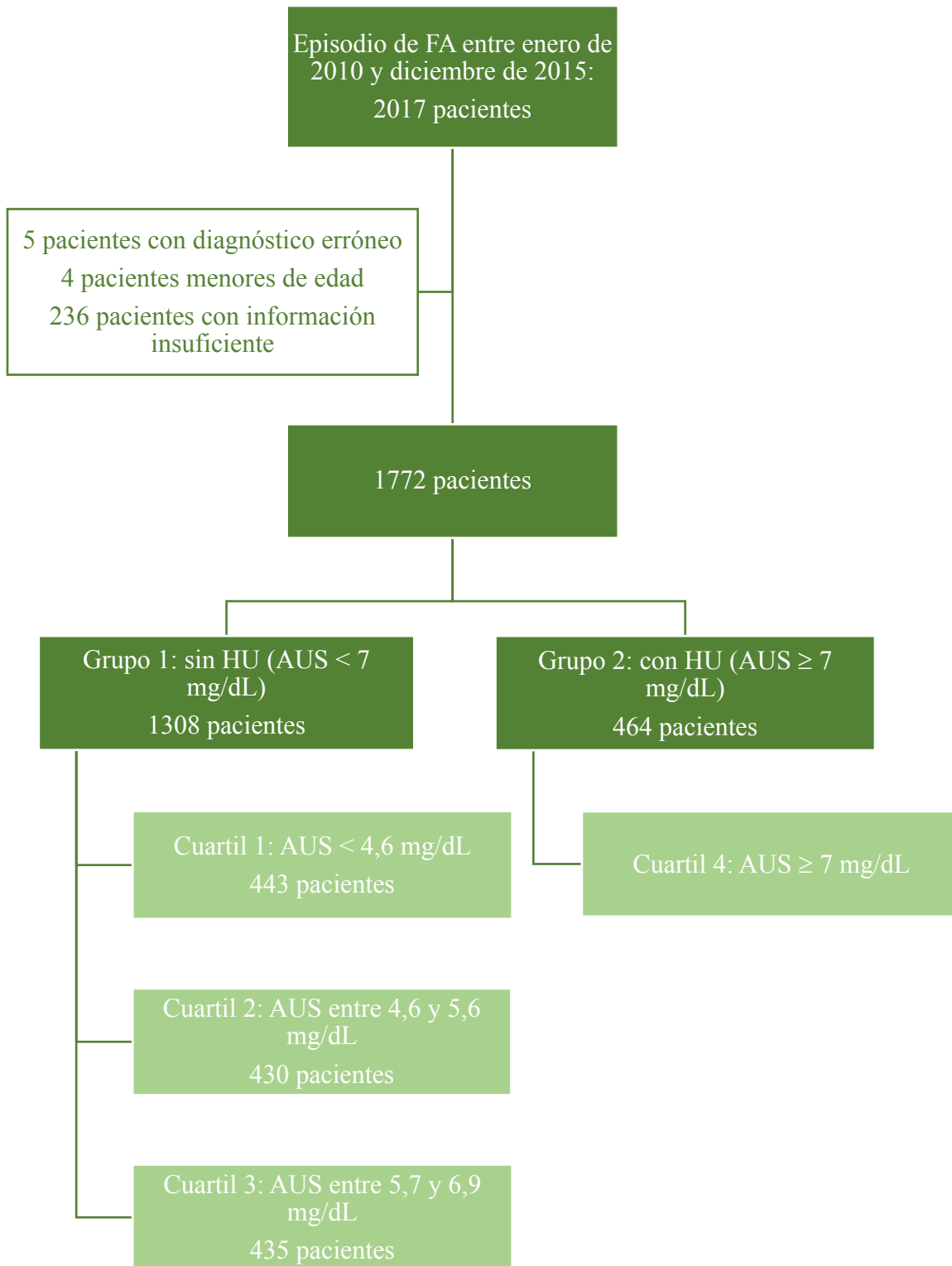


Figura 6. Proceso de selección de la muestra a estudio y su clasificación. FA: fibrilación auricular, AUS: ácido úrico sérico, HU: hiperuricemia

7.7 VARIABLES ESTUDIADAS

Las variables recogidas y analizadas en nuestro estudio se pueden clasificar en 3 categorías en dependencia del hecho o hechos a los que hacen referencia (ver la descripción de las variables en el *Anexo I*):

- ❖ Características basales del paciente:
 - Sexo.
 - Edad.
 - Hábitos tóxicos: tabaquismo, enolismo.
 - Comorbilidades: HTA, DM, obesidad, SAHS, EPOC, dislipemia, Enolismo, ERC, Hepatopatía, Arteriopatía, Sangrado, ACV.
 - Antecedentes cardiológicos: ICC, IAM, Patología valvular: mitral o aórtica, Miocardiopatía: dilatada, hipertrófica o isquémica, FEVI basal, FA y tipo, CHA₂DS₂-VAS_C basal, CVE previa, CVE efectiva.
 - Tratamientos recibidos: ACO previo, ACOD previo, Amiodarona, Dronedarona, Flecainida, Beta-bloqueante, Calcio-antagonista, Digoxina, AAS, AINEs, IECAs, ARA-II, Diuréticos, ADO, Insulina, Clopidogrel.
- ❖ Características del episodio index:
 - Valores analíticos: AUS, PCR.
 - Tratamientos pautados: CVEspontánea, CVF, CVF efectiva, CVElétrica, CVElétrica efectiva, HBPM, ACO al alta, ACOD al alta, amiodarona al alta.
- ❖ Eventos adversos en el seguimiento:
 - Recidiva de FA (y fecha)
 - Episodio de urgencias (y fecha)
 - Hospitalización (y fecha)
 - ICC en el seguimiento (y fecha)
 - Episodio embólico (y fecha)
 - Hemorragia mayor y menor (y fecha)
 - Muerte (y fecha)

7.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

No se realizó estudio de normalidad de las distribuciones porque contamos con una “n” de 1772 pacientes, considerándose así que los datos seguirían una distribución normal.

Las variables cuantitativas fueron reflejadas mediante la media \pm desviación típica, aunque algunas de ellas fueron codificadas como variables cualitativas dicotómicas para facilitar su estudio. Por otro lado, las variables cualitativas quedaron registradas mediante su número absoluto (frecuencia absoluta) seguido del porcentaje que representan del total de la muestra o del grupo en que se incluye (frecuencia relativa).

Para la comparación de variables cualitativas (comparación de proporciones) se empleó el test de Chi-2. Por otra parte, para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la prueba de t de Student, o ANOVA cuando fuera necesaria.

Para todas las pruebas se aceptó un nivel de significación inferior a 0,05 en contraste bilateral y se resaltó en negrita tal caso.

El estudio de supervivencia y de la probabilidad libre de eventos se realizó mediante la curva de Kaplan-Meier, evaluando las diferencias entre los grupos con el test Log-Rank (Hazard Ratio). Con ella se examinó los siguientes eventos: muerte, recidiva de FA, ICC en el seguimiento y hospitalización.

Para comprobar si la presencia de hiperuricemia constituye una asociación independiente de aumento de mortalidad y demás eventos adversos durante el seguimiento se recurrió al análisis multivariante, efectuándose el test de regresión múltiple de Cox incluyendo las variables: segundo cuartil AUS, tercer cuartil AUS, cuarto cuartil AUS, la edad, HTA, DM, IECA/ARA-2, ERC, ICC, betabloqueantes, diuréticos, ACO previo, FA previa y MCD; y la toma de amiodarona tras el alta. Para presentar los modelos obtenidos en este trabajo hemos incluido el modelo depurado. Este análisis se vio necesario debido a la presencia de diversas diferencias significativas entre los grupos comparados, y las cuales podrían explicar las diferencias observadas en la ocurrencia de eventos adversos durante el seguimiento.

Los análisis estadísticos se realizaron con los paquetes estadísticos *JStats* e *IMB SPSS Statistics 23.0*.

7.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se ha realizado bajo las directrices de los Principios Básicos para toda Investigación Médica, la Declaración de Helsinki; asegurando la privacidad y anonimato de los participantes cumpliendo la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, publicada el 6 de diciembre de 2018 en el BOE, núm. 294.

El trabajo fue aprobado para ser llevado a cabo por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del CHGUV el día 27 de abril de 2017 (ver *Anexo II*).

8. RESULTADOS

8.1 CARÁCTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA

Como se ha comentado con anterioridad, la muestra a estudio se compuso por 1772 pacientes que acudieron por episodio de FA al Servicio de Urgencias del CHGUV entre el 1 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2015.

De los 1772 pacientes incluidos en el estudio, el 26,2% (464 pacientes) tenía hiperuricemia (AUS ≥ 7 mg/dL) y el 73,8% (1308 pacientes) no tenía hiperuricemia, tal y como muestra la *Figura 7*.

Si analizamos la muestra por cuartiles; en el primer cuartil encontramos a 443 pacientes (25%), en el segundo cuartil a 430 pacientes (24,26%), en el tercer cuartil a 435 pacientes (24,54%) y en el cuarto cuartil a 464 pacientes (26,18%). Los tres primeros cuartiles corresponden a los 1308 pacientes sin hiperuricemia y el cuarto cuartil a los pacientes con hiperuricemia.

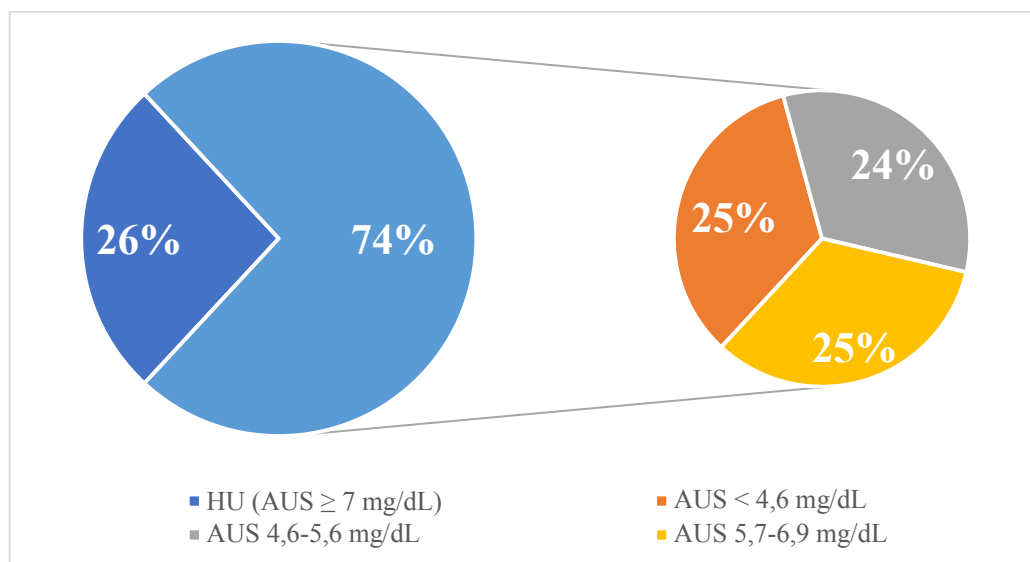


Figura 7. Distribución de la muestra según su valor de ácido úrico sérico (AUS)

Tabla 5. Características basales de la muestra: sexo y edad.

Datos demográficos de la muestra				
	Total n= 1772	HU n=464	No HU n=1308	p-Value
Sexo (M)	1080 (60,9%)	244 (52,8%)	836 (63,9%)	0,0000*
Edad media	75,3 ± 11,8	76,9 ± 11,4	74,7 ± 11,9	0,0007^
< 65 años	305 (17,2%)	68 (14,7%)	237 (18,1%)	0,0000*
65-74 años	397 (22,4%)	77 (16,6%)	320 (24,5%)	0,0005*
75-84 años	667 (37,6%)	195 (42%)	472 (36,1%)	0,0233*
≥ 85 años	403 (22,7%)	124 (26,7%)	279 (21,3%)	0,0002*

*Test de Chi Cuadrado; ^ Test de t de Student. HU: hiperuricemia, M: mujer

En la *Tabla 5* se describen las características basales demográficas de la muestra. En cuanto al sexo, el 60,9% lo conformaron mujeres y el 39,1% hombres; siendo la proporción de mujeres significativamente menor en la cohorte con HU (52,8% frente al 63,9%; $p = 0,000$), tal y como se representa en la *Figura 8*.

Observamos que la edad media del total de la muestra fue de $75,3 \pm 11,8$ años. Si estudiamos la muestra por franjas etarias, encontramos que el 60,3% de los pacientes tenía más de 75 años y un 22,7% más de 85 años; siendo el grupo mayoritario el que incluía a los pacientes de entre 75-84 años (37,6%). Sólo un 17,2% de los pacientes tenía menos de 65 años.

Por lo que se refiere a los datos en base a presentar HU o no, encontramos diferencia estadísticamente significativa en la edad media de los pacientes, siendo mayor la del grupo de pacientes con HU ($76,9 \pm 11,4$). En ambas cohortes, la franja etaria predominante fue la de los pacientes de entre 75-84 años, pero mientras que en los pacientes hiperuricemicos la segunda franja en frecuencia correspondía a los mayores de 85 años, en los no hiperuricemicos correspondía a la de 65-74 años, como se observa en la *Figura 9*.

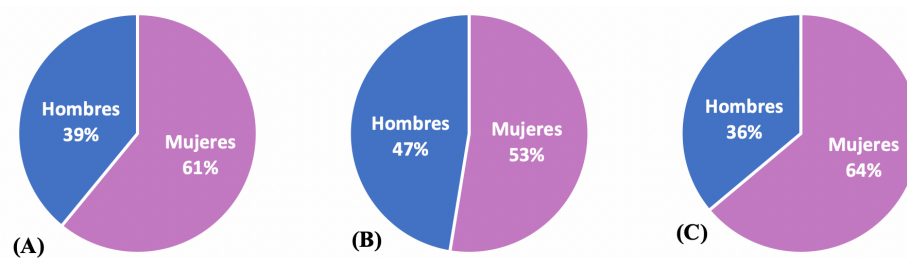


Figura 8. Distribución por sexo. En (A) muestra total, (B) hiperuricemicos y (C) no hiperuricemicos.

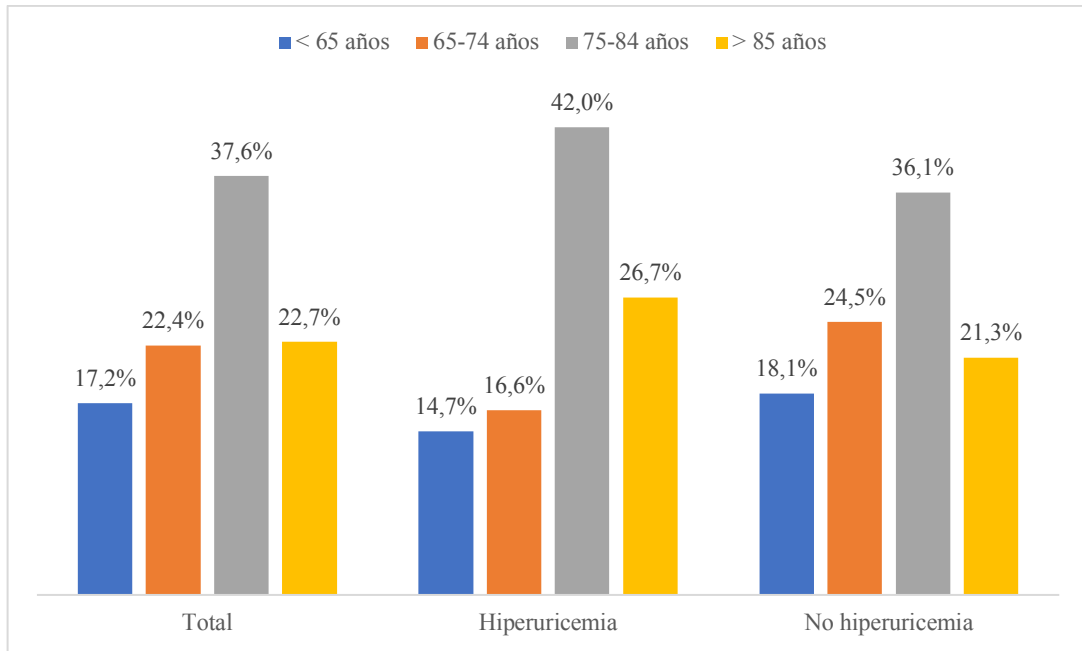


Figura 9. Distribución por edades en el total de la muestra y en los dos grupos (con HU y sin).

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, como se puede ver en la *Tabla 6*, destaca la HTA, ya que estaba presente en el 77,8% de los pacientes. Posteriormente encontramos la dislipemia (41,3%) y la DM (36,1%) como segundo y tercer FRCV en frecuencia. Respecto a los hábitos tóxicos, un 10% tenían tabaquismo y un 1,6% enolismo. Cabe mencionar que el 12,1% tenía ERC y un 9,2% eran obesos. Remarcar por último que el 10,2% tenían antecedentes de ACV previo.

Si comparamos los datos teniendo en cuenta la presencia de HU o no, la proporción de hipertensos fue significativamente mayor en el grupo de hiperuricémicos (81,5% frente al 76,5%) ($p = 0,0279$), al igual que la de obesos, pacientes EPOC, pacientes con enolismo y con ERC (20,3% frente al 9,1%). En el grupo con HU también fue mayor, aunque no de forma significativa, la proporción de sujetos con DM, tabaquismo, SAHS, hepatopatía, arteriopatía, antecedentes de sangrado y ACV previo. Por otra parte, encontramos que la proporción de pacientes con dislipemia fue mayor en el grupo sin HU.

Tabla 6. Antecedentes y comorbilidades.

Antecedentes y comorbilidades				
	Total n= 1772	HU n=464	No HU n=1308	p-Value (Chi-Cuadrado)
HTA	1379 (77,8%)	378 (81,5%)	1001 (76,5%)	0,0279
DM	639 (36,1%)	175 (37,7%)	464 (35,5%)	0,3876
Tabaquismo	177 (10%)	48 (10,3%)	129 (9,9%)	0,7659
Obesidad	164 (9,2%)	62 (13,3%)	102 (7,8%)	0,0004
SAHS	77 (4,3%)	27 (5,8%)	50 (3,8%)	0,0700
EPOC	164 (9,3%)	65 (14%)	99 (7,6%)	0,0000
Dislipemia	732 (41,3%)	189 (40,7%)	543 (41,5%)	0,7691
Enolismo	29 (1,6%)	15 (3,2%)	14 (1,1%)	0,0016
ERC	214 (12,1%)	94 (20,3%)	120 (9,1%)	0,0000
Hepatopatía	25 (1,4%)	7 (1,5%)	18 (1,4%)	0,8353
Arteriopatía	86 (4,9%)	27 (5,8%)	59 (4,5%)	0,2599
Sangrado	96 (5,4%)	27 (5,8%)	69 (5,3%)	0,6567
ACV	180 (10,2%)	50 (10,8%)	130 (9,9%)	0,6081

HU: hiperuricemia, HTA: hipertensión, DM: diabetes mellitus, SAHS: síndrome apnea-hipoapnea del sueño, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ERC: enfermedad renal crónica, ACV: enfermedad cerebrovascular.

Tabla 7. Antecedentes cardiológicos

Antecedentes cardiológicos				
	Total n= 1772	HU n=464	No HU n=1308	p-Value (Chi-Cuadrado)
ICC	365 (20,6%)	150 (32,3%)	215 (16,4%)	0,0000
IAM	144 (8,1%)	41 (8,8%)	103 (7,8%)	0,5149
Pat valv Ao	146 (8,2%)	50 (10,8%)	96 (7,3%)	0,0207
Pat valv mitral	205 (11,6%)	61 (13,1%)	144 (11%)	0,2162
MCD	66 (3,7%)	35 (7,5%)	31 (2,4%)	0,0000
MCH	86 (4,9%)	30 (6,5%)	56 (4,3%)	0,0600
M isquémica	167 (9,4%)	51 (11%)	116 (8,9%)	0,1787
FEVI (%)	49,9 ± 13,2	49,5 ± 14,1	50,1 ± 12,7	0,7542 [^]
Antecedentes de Fibrilación auricular				
FA	810 (45,7%)	209 (45%)	601 (45,6%)	0,7367
Paroxística	195 (11%)	49 (10,5%)	146 (11,2%)	0,7220
Persistente	106 (6%)	37 (8%)	69 (4,9%)	0,0352
Permanente	185 (10,4%)	60 (13%)	125 (9,6%)	0,0411
No recogido	324 (18,3%)	63 (13,6%)	261 (20%)	0,0023
CVE previa	94 (5,3%)	30 (6,5%)	64 (4,9%)	0,1941
CVE efectiva	65 (3,7%)	18 (3,9%)	47 (3,6%)	0,7782
AVK previo	435 (24,5%)	141 (30,4%)	294 (22,5%)	0,0007
ACOD previo	44 (2,5%)	11 (2,4%)	33 (2,5%)	0,8563
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc				
Media	3,7 ± 1,7	3,5 ± 1,6	3,8 ± 1,7	0,0001[^]

^Test t de Student. HU: hiperuricemia, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, IAM: infarto agudo de miocardio, Pat valv Ao: patología valvular aórtica, Pat valv mitral: patología valvular mitral, MCD: miocardiopatía dilatada, MCH: miocardiopatía hipertrófica, M isquémica: miocardiopatía isquémica, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, CVE: cardioversión eléctrica; AVK: antagonista de la vitamina K, ACOD: anticoagulante de acción directa.

Acerca de los antecedentes de índole cardiovascular (*Tabla 7*), cabe destacar que el 20,6% de los sujetos tenían el diagnóstico de ICC previa; siendo esta proporción significativamente mayor en el grupo con HU (32,2% frente a 16,4%) ($p = 0,0000$). Por otra parte, cerca del 29% de la muestra había sido diagnosticado de alguna cardiopatía estructural (MCD, MCH o valvulopatía mitral o aórtica); siendo la miocardiopatía dilatada significativamente más frecuente en el grupo con HU (7,5% frente al 2,4%), al igual que la valvulopatía aórtica (10,8% frente al 7,3%).

En cuanto a la FEVI basal de los pacientes de la muestra, la media fue de $49,9\% \pm 13,2$, sin diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes estudiadas.

Analizando los antecedentes de FA en la muestra, se observó que el 45,7% de los pacientes ya había sido diagnosticado de FA antes del episodio índice, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. A su vez, el 27% de los pacientes estaba anticoagulado con fármacos orales (24,5% con AVK y un 2,5% con ACOD), y un 5,3% había sido sometido a una CVE con anterioridad. Los pacientes con HU presentaron, de forma estadísticamente significativa, una proporción mayor de anticoagulación con AVK (30,4% frente a 22,5%; $p = 0,0007$).

Finalmente, se muestran los valores de la escala $CHA_2DS_2-VAS_C$ de riesgo tromboembólico, siendo la media del total de la muestra $3,7 \pm 1,7$, significativamente mayor en los pacientes sin HU (3,8 frente a 3,5) ($p = 0,0001$).

Tabla 8. Antecedentes de tratamientos recibidos con anterioridad al episodio index

Antecedentes de tratamientos recibidos				
	Total n= 1772	HU n=464	No HU n=1308	p-Value (Chi-Cuadrado)
Amiodarona	133 (7,5%)	37 (8%)	96 (7,3%)	0,6557
Dronedarona	10 (0,6%)	2 (0,4%)	8 (0,6%)	0,6555
Flecainida	75 (4,2%)	15 (3,2%)	60 (4,6%)	0,2131
Betabloqueante	559 (31,5%)	169 (36,4%)	390 (29,8%)	0,0085
Ca-antagonista	388 (21,9%)	99 (21,3%)	289 (22,1%)	0,7342
Digoxina	132 (7,4%)	41 (8,8%)	91 (7%)	0,1854
AAS	394 (22,2%)	120 (25,9%)	274 (21%)	0,0287
AINE	83 (4,7%)	26 (5,6%)	57 (4,3%)	0,2753
IECA	292 (16,5%)	96 (20,7%)	207 (15,8%)	0,0168
ARA-2	603 (34%)	186 (40,1%)	417 (31,9%)	0,0014
Diurético	788 (44,5%)	288 (62,1%)	500 (38,2%)	0,0000
ADO	338 (19,1%)	89 (19,1%)	249 (19%)	0,9458
Insulina	121 (6,9%)	35 (7,5%)	86 (6,6%)	0,4775
Clopidogrel	122 (6,9%)	34 (7,3%)	88 (6,7%)	0,6611

AAS: ácido acetilsalicílico, AINE: antiinflamatorio no esteroideo, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ARA-2: antagonista del receptor de la angiotensina 2, ADO: antidiabético oral.

Por lo que se refiere a los tratamientos recibidos con anterioridad con respecto al episodio index, recogidos en la *Tabla 8*, encontramos diferencias significativas ($p = 0,05$) en la toma de betabloqueantes, AAS, IECA, ARA-II y diuréticos (62,1% frente al 38,2%); siendo la toma de todos ellos más frecuente en la cohorte con HU.

8.2 CARACTERÍSTICAS DEL EPISODIO ÍNDEX

Tabla 9. Valores analíticos en el episodio index

Valores analíticos				
	Total n= 1772	HU n=464	No HU n=1308	p-Value (t-Student)
AUS	5,9 ± 2	8,5 ± 1,4	5 ± 1,1	0,0000
PCR en episodio index	3,3 ± 5,8	3,8 ± 6	3,1 ± 5,7	0,0938

HU: hiperuricemia, AUS: ácido úrico sérico, PCR: proteína C reactiva

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,000$) en el valor de ácido úrico sérico (AUS) en la analítica realizada a los pacientes durante el episodio index, siendo la media de los valores mayor en el grupo de pacientes con hiperuricemia, como se puede observar en la *Tabla 9*.

A nivel global, la media de AUS fue de $5,9 \pm 2$ mg/dL, con un máximo de 15,6 mg/dL y un mínimo de 1,2 mg/dL, tal y como queda representado en la *Figura 10*.

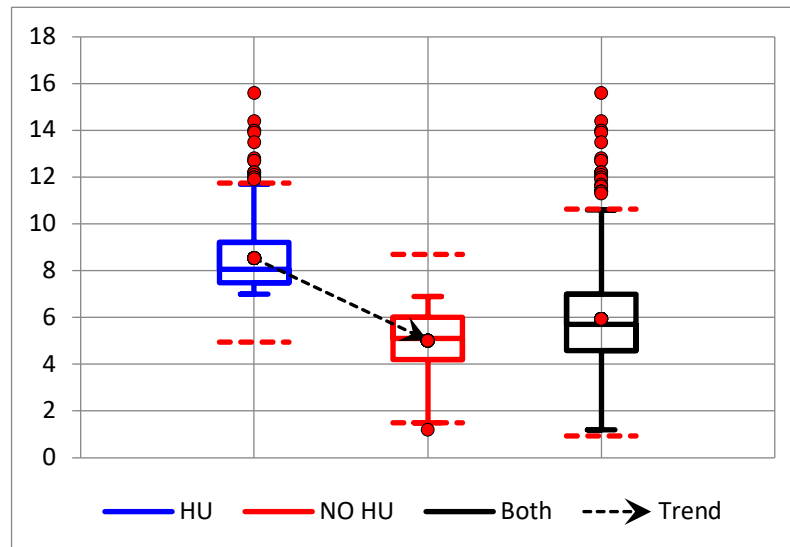


Figura 10. Valores de ácido úrico sérico (AUS) en la muestra total y las dos cohortes. HU: hiperuricemia

Tabla 10. Tratamientos recibidos en urgencias (episodio index) y al alta

Tratamientos recibidos en urgencias y al alta				
	Total n= 1772	HU n=464	No HU n=1308	p-Value (Chi-Cuadrado)
CV espontánea	301 (17%)	54 (11,6%)	247 (18,9%)	0,0005
CVF	240 (13,5%)	39 (8,4%)	201 (15,4%)	0,0002
CVF efectiva	192 (10,8%)	28 (6%)	164 (12,5%)	
CVE	35 (2%)	6 (1,2%)	29 (2,2%)	0,3008
CVE efectiva	31 (1,7%)	6 (1,2%)	25 (2%)	0,5050
HBPM	300 (17%)	64 (13,7%)	236 (18%)	0,0429
ACO al alta	805 (45,4%)	198 (42,6%)	607 (46,4%)	0,1823
ACOD al alta	55 (3,1%)	21 (4,5%)	34 (2,6%)	0,0574
Amiodarona al alta	286 (16,1%)	69 (14,8%)	217 (16,5%)	0,4286

HU: hiperuricemia, CV: cardioversión, CVF: cardioversión farmacológica

Comparando el tratamiento durante el episodio index (*Tabla 10*), se encontró diferencia estadísticamente significativa en la presencia de cardioversión espontánea y la realización de cardioversión farmacológica, siendo ésta efectiva más frecuentemente en la cohorte sin hiperuricemia.

8.3 EVENTOS ADVERSOS DURANTE EL SEGUIMIENTO

Tabla 11. Recidivas de FA tras el episodio índex

Recidivas de FA tras el episodio índex				
	Total n= 1772	HU n=464	No HU n=1308	p-Value (Chi-Cuadrado)
Recidiva de FA	210 (11,8%)	40 (8,6%)	170 (13%)	0,0154

HU: hiperuricemia, FA: fibrilación auricular

En la *Tabla 11* se muestra el porcentaje de pacientes que sufrieron una recidiva de FA tras el episodio índex, siendo esta proporción significativamente mayor en pacientes sin HU (13% frente al 8,6%) ($p = 0,0154$). A su vez, en la *Tabla 12* se muestra el tiempo medio transcurrido hasta dicha recidiva, observándose que el tiempo fue menor en los sujetos sin HU (585 días frente a 668 días), aunque esta diferencia resultó no estadísticamente significativa.

Tabla 12. Tiempo hasta la aparición de la primera recidiva de FA tras episodio índex

Tiempo de aparición en días de la recidiva de FA				
	Total n= 1772	HU n=464	No HU n=1308	p-Value (t-Student)
Tras episodio índex	602 ± 518	668 ± 486	587 ± 525	0,3837

HU: hiperuricemia, FA: fibrilación auricular

Tabla 13. Eventos adversos acontecidos durante el seguimiento de los pacientes, según tengan o no hiperuricemia.

Eventos adversos durante el seguimiento				
	Total n= 1772	HU n=464	No HU n=1308	p-Value (Chi-Cuadrado)
Muerte	704 (39,7%)	242 (52,1%)	462 (35,3%)	0,0000
Urgencias	1080 (61%)	281 (60,6%)	799 (61,1%)	0,8856
Hospitalización	607 (34,3%)	182 (39,2%)	425 (32,5%)	0,0102
ICC en el seguimiento	427 (24,1%)	139 (30%)	288 (22%)	0,0007
Episodio embólico	147 (8,3%)	39 (8,4%)	108 (8,3%)	0,9988
Hemorragia mayor	123 (7%)	40 (8,6%)	83 (6,3%)	0,1211
Hemorragia menor	152 (8,6%)	42 (9,1%)	110 (8,4%)	0,7431

HU: hiperuricemia, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva

En cuanto a los eventos adversos acontecidos durante el seguimiento según tenían hiperuricemia o no (*Tabla 13*), observamos que todos los EA ocurrieron con mayor

frecuencia en los pacientes con HU, siendo estadísticamente significativas las diferencias en cuanto a hospitalizaciones (39,2% vs 32,5%) ($p = 0,0102$); aparición de descompensación de ICC durante el seguimiento (30% vs 22%) ($p = 0,0007$) y la muerte de los pacientes (52,1% vs 35,3%) ($p = 0,0000$).

Tabla 14. Eventos adversos acontecidos durante el seguimiento de los pacientes, cuartiles de AUS.

Efectos adversos durante el seguimiento					
	NO HU			HU	
	Q1 ($< 4,6$ mg/dL) n=443	Q2 (4,6-5,6 mg/dL) n=430	Q3 (5,7-6,9 mg/dL) n=435	Q4 (> 7 mg/dL) n=464	p-Value
Muerte	144 (32,5%)	148 (34,4%)	170 (39,1%)	242 (52,1%)	0,0000
Urgencias	261 (58,9%)	273 (63,5%)	265 (60,9%)	281 (60,6%)	0,8317
Hospitalización	133 (30%)	149 (34,6%)	143 (32,8%)	182 (39,2%)	0,0306
ICC seguimiento	82 (18,5%)	105 (24,4%)	101 (23,2%)	139 (30%)	0,0012
Episodio embólico	35 (7,9%)	37 (8,6%)	36 (8,3%)	39 (8,4%)	0,9712
Hemorragia mayor	24 (5,4%)	27 (6,3%)	32 (7,3%)	40 (8,6%)	0,1892
Hemorragia menor	37 (8,3%)	31(7,2%)	42 (9,7%)	42 (9,1%)	0,5403

HU: hiperuricemia, Q: cuartil

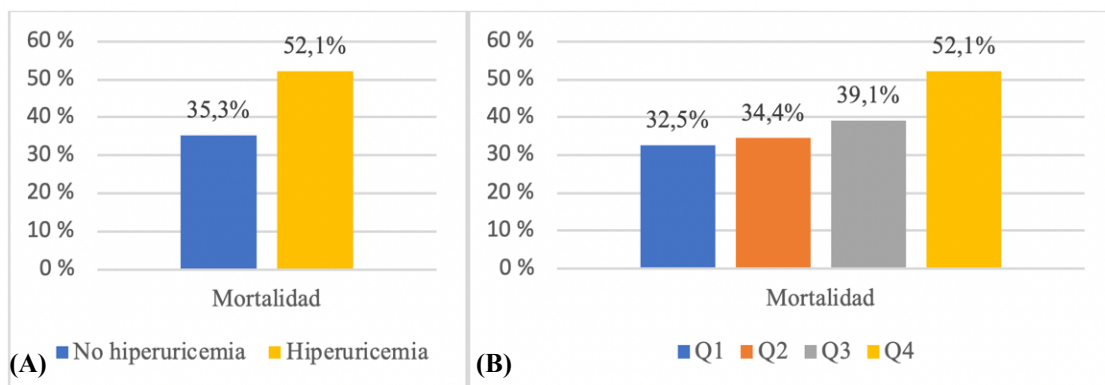


Figura 11. Mortalidad según valores de ácido úrico sérico. En (A) según grupo con hiperuricemia o no. En (B) según los cuartiles de ácido úrico sérico.

Si analizamos la muestra total por cuartiles de AUS, observamos que existen diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de hospitalizaciones y descompensación de ICC, así como en la muerte de los pacientes; aumentando su frecuencia en consonancia al aumento de los valores de AUS (Tabla 14). En la Figura 11.B observamos que la mortalidad aumentó progresivamente desde el 32,5% en el primer cuartil ($< 4,6$ mg/dL) hasta el 52,1% en los pacientes hiperuricemicos (Q4).

8.4 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA PARA EVENTOS ADVERSOS

8.4.1 Curva Kaplan-Meier para mortalidad

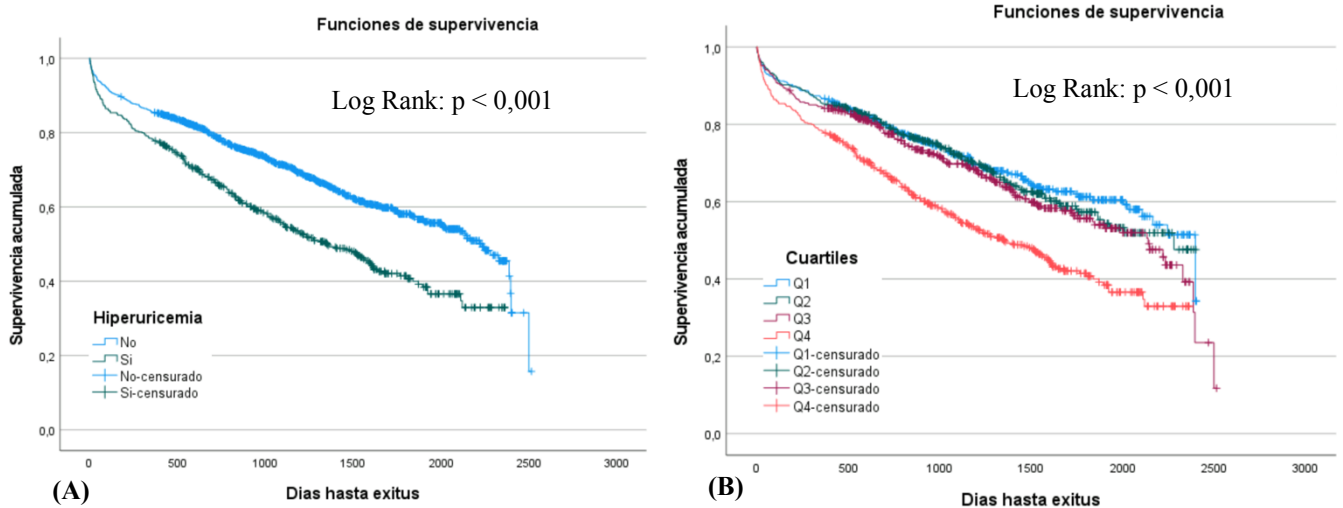


Figura 12. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad (incluye Log Rank). En (A) según presencia de hiperuricemia o no. En (B) según los cuartiles de ácido úrico sérico.

En relación con la mortalidad (*Figura 12*), los pacientes con hiperuricemia tuvieron un menor tiempo de supervivencia, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$), viendo lo mismo si separamos la muestra en cuartiles de AUS.

8.4.2 Curva Kaplan-Meier para recidiva de FA tras episodio índice

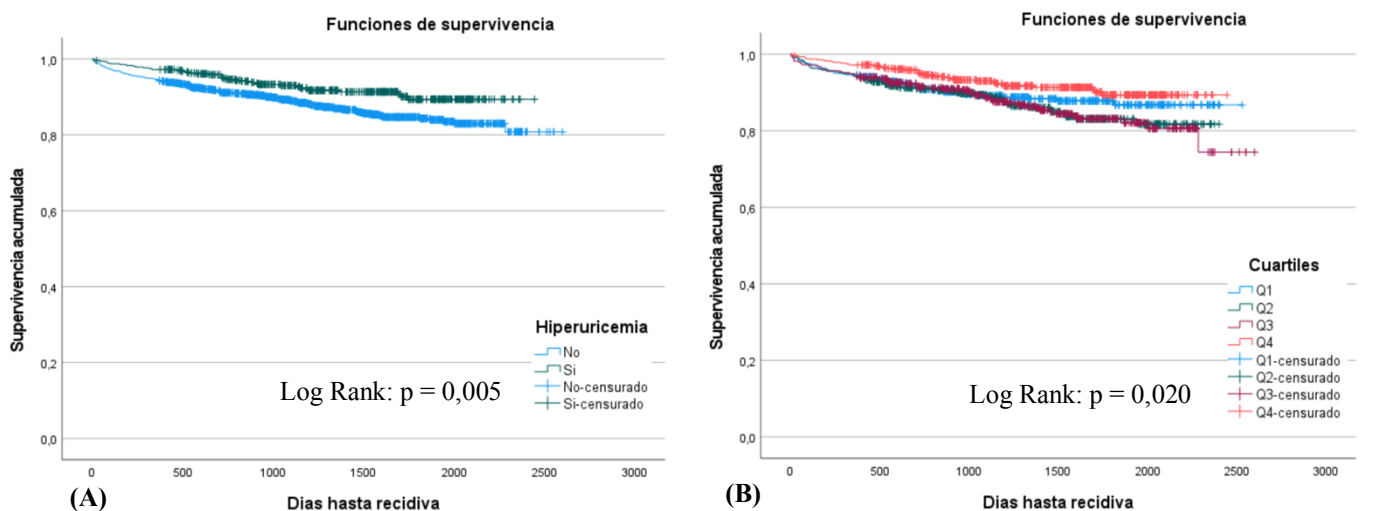


Figura 13. Curva de Kaplan-Meier para recidivas de FA tras episodio índice (incluye Log Rank). En (A) según presencia de hiperuricemia o no. En (B) según los cuartiles de ácido úrico sérico.

En relación con el análisis de supervivencia libre de recidivas de FA, se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,005$), siendo menor en el grupo sin hiperuricemia, observando lo mismo si dividimos la muestra en cuartiles (*Figura 13*).

8.4.3 Curva Kaplan-Meier para ICC en el seguimiento

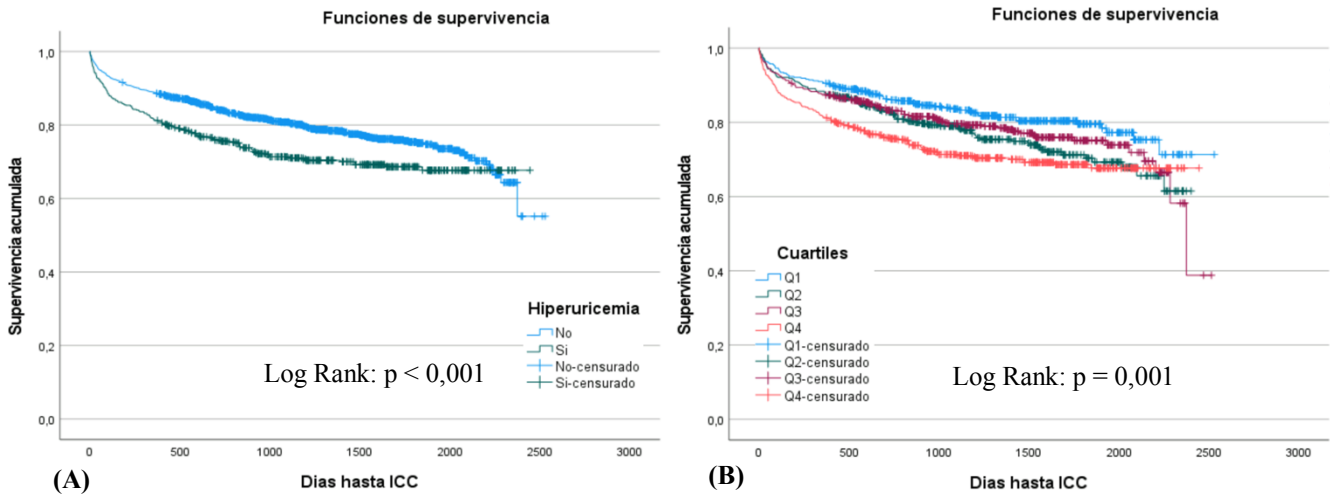


Figura 14. Curva de Kaplan-Meier para ICC durante el seguimiento (incluye Log Rank). En (A) según presencia de hiperuricemia o no. En (B) según los cuartiles de ácido úrico sérico.

En cuanto a la supervivencia libre de ICC durante el seguimiento (*Figura 14*), se observaron diferencias significativas ($p < 0,001$), siendo menor en la cohorte hiperuricémica.

8.4.4 Curva Kaplan-Meier para hospitalización en el seguimiento

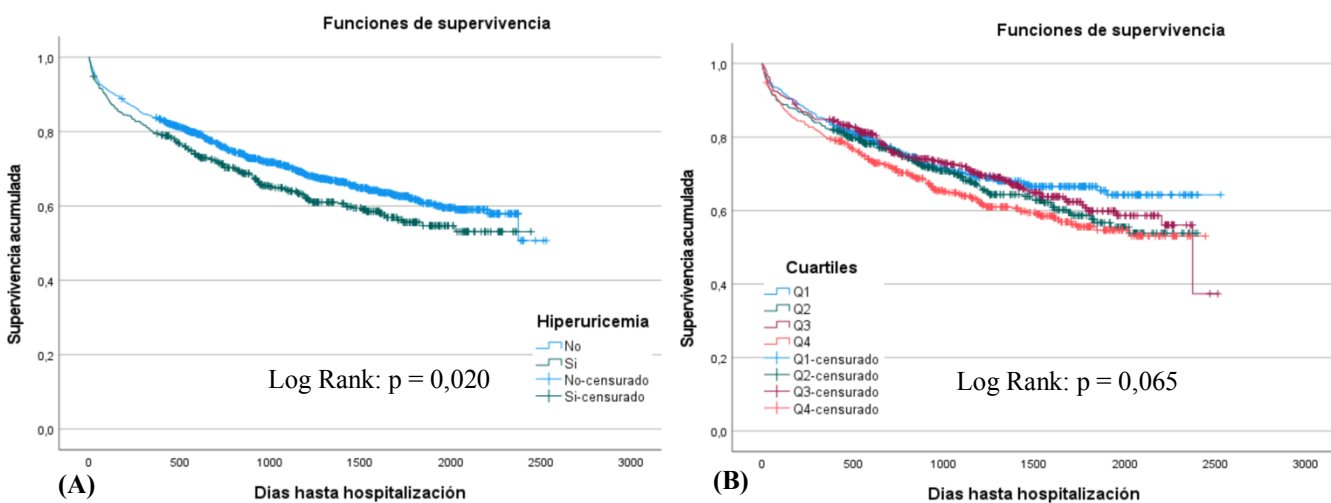


Figura 15. Curva de Kaplan-Meier para hospitalización durante el seguimiento (incluye Log Rank). En (A) según presencia de hiperuricemia o no. En (B) según los cuartiles de ácido úrico sérico.

Al igual que en el caso anterior, encontramos un menor tiempo de supervivencia libre de hospitalizaciones durante el seguimiento en los pacientes con hiperuricemia, siendo estadísticamente significativa ($p = 0,020$). No ocurría lo mismo al desglosarlo por cuartiles de AUS, tal y como se observa en la *Figura 15*.

8.5 ANALISIS MULTIVARIANTE

8.5.1 Regresión de Cox para mortalidad

Tabla 15. Análisis multivariante (Regresión de Cox) para mortalidad.

	B	SE	Wald	gl	p-value	HR	IC (95%)	
							Inferior	Superior
AUS (Tercer cuartil)	0,218	0,098	4,96	1	0,026	1,244	1,027	1,507
HU (Cuarto cuartil)	0,640	0,088	52,23	1	< 0,001	1,896	1,594	2,255
HTA	0,827	0,092	81,56	1	< 0,001	2,286	1,910	2,735
DM	0,275	0,080	11,95	1	< 0,001	1,317	1,127	1,540
IECA / ARA-2	-0,280	0,088	10,14	1	0,001	0,755	0,636	0,898
Amiodarona	-0,273	0,114	5,740	1	0,017	0,761	0,609	0,952

HR: Hazard ratio, HU: hiperuricemia, AUS: ácido úrico sérico, HTA: hipertensión, DM: diabetes mellitus, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-2: antagonista del receptor de la angiotensina

En el modelo multivariante (*Tabla 15*) podemos observar las variables que demostraron una asociación significativa e independiente con la mortalidad: el AUS (5,7 – 6,9 mg/dL) [HR 1,24; IC95% (1,02 – 1,50)], la hiperuricemia (AUS \geq 7 mg/dL) [HR 1,89; IC95% (1,59 – 2,25)], la presencia de HTA y DM; y la toma de IECAs o ARA-2 y de amiodarona.

8.5.2 Regresión de Cox para recidiva de FA tras episodio índex

Tabla 16. Análisis multivariante (Regresión de Cox) para recidiva de FA tras episodio índex.

	B	SE	Wald	gl	p-value	HR	IC (95%)	
							Inferior	Superior
AUS (Tercer cuartil)	0,095	0,164	0,34	1	0,560	1,100	0,798	1,516
HU (Cuarto cuartil)	-0,506	0,180	7,88	1	0,005	0,603	0,424	0,858
HTA	-0,072	0,194	0,136	1	0,712	0,931	0,637	1,361
DM	-0,261	0,154	2,851	1	0,091	0,771	0,569	1,043
IECA / ARA-2	0,129	0,158	0,661	1	0,416	1,137	0,834	1,551
Amiodarona	0,183	0,181	1,021	1	0,312	1,201	0,842	1,712

HR: Hazard ratio, HU: hiperuricemia, AUS: ácido úrico sérico, HTA: hipertensión, DM: diabetes mellitus, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-2: antagonista del receptor de la angiotensina

En el análisis multivariante (*Tabla 16*) vemos que la única variable asociada de forma independiente con la aparición de recidivas de FA es la presencia de hiperuricemia [HR 0,60; IC95% (0,42 – 0,85)] ($p = 0,005$).

8.5.3 Regresión de Cox para ICC en el seguimiento

Tabla 17. Análisis multivariante (Regresión de Cox) para ICC en el seguimiento.

	B	SE	Wald	gl	p-value	HR	IC (95%)	
							Inferior	Superior
HU (Cuarto cuartil)	0,424	0,107	15,84	1	< 0,001	1,528	1,240	1,883
HTA	0,245	0,116	4,44	1	0,035	1,277	1,017	1,604
DM	0,276	0,102	7,34	1	0,007	1,317	1,079	1,608
Diuréticos	-0,335	0,106	10,09	1	0,001	0,715	0,581	0,879
Edad	0,011	0,004	6,03	1	0,014	1,011	1,002	1,020

HR: Hazard ratio, HU: hiperuricemia, HTA: hipertensión, DM: diabetes mellitus

En el análisis multivariante (*Tabla 17*) para ICC en el seguimiento observamos que las variables que se asoció con ella de forma independiente fue: la hiperuricemia [OR 1,52; IC95% (1,24 – 0,85)], la HTA, la DM, la edad y toma de diuréticos, siendo esta última factor protector.

8.5.4 Regresión de Cox para hospitalización en el seguimiento

Tabla 18. Análisis multivariante (Regresión de Cox) para hospitalización.

	B	SE	Wald	gl	p-value	HR	IC (95%)	
							Inferior	Superior
HU (Cuarto cuartil)	0,229	0,089	6,57	1	0,010	1,257	1,055	1,497
HTA	0,647	0,090	51,18	1	< 0,001	1,910	1,600	2,280
DM	0,193	0,086	5,02	1	0,025	1,212	1,024	1,435
MC Isquémica	0,322	0,128	6,324	1	0,012	1,380	1,074	1,774

HR: Hazard ratio, HU: hiperuricemia, HTA: hipertensión, MC: miocardiopatía

En la *Tabla 18* figuran las variables que constituyen factores de riesgo independientes para hospitalización en el seguimiento tras aplicar el modelo de Regresión de Cox. Son la presencia de hiperuricemia [OR 1,25; IC95% (1,05 – 1,49)], de HTA, DM, y el antecedente de cardiopatía isquémica.

9. DISCUSIÓN

9.1 Papel de la hiperuricemia en la mortalidad de los pacientes con FA

El principal hallazgo de nuestro estudio ha sido la demostración de una mayor mortalidad en los pacientes con hiperuricemia ($AUS \geq 7$ mg/dL) respecto a los pacientes sin ella.

Tanto el análisis bivariado como el Kaplan-Meier como el análisis de Cox fueron demostrativos de este hecho. Así, la mortalidad de los pacientes con HU fue del 52,1% frente al 35,3% en los pacientes sin ella; el tiempo de supervivencia fue significativamente menor (Log Rank $< 0,001$) y, además, pudimos comprobar que la presencia de hiperuricemia era, de forma significativa, un factor de riesgo independiente de mortalidad total con un HR de 1,89; como se puede observar en la *Tabla 15*.

Del mismo modo, y es un hallazgo a resaltar, observamos que el tener niveles de ácido úrico sérico inferiores a los considerados como hiperuricemia, pero muy cerca de ellos, situados entre 5,7 – 6,9 mg/dL (3º cuartil de nuestra muestra) también constituía un factor de riesgo independiente y significativo de muerte [HR 1,24; IC95% (1,02 – 1,50)] ($p = 0,026$).

Apenas hemos encontrado en la literatura estudios como el nuestro, puesto que, aunque existen numerosos trabajos evaluando la propensión a FA en pacientes con HU ⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾ ⁽⁴⁰⁾ ⁽⁴¹⁾ escasamente existen valorando la influencia en el pronóstico de la FA de la hiperuricemia.

El estudio de *Su et al.* ⁽⁴²⁾, llevado a cabo en 2013, es uno de los pocos estudios realizados sobre el papel pronóstico del ácido úrico en pacientes con FA. En él se reclutaron pacientes con FA citados para la realización de un ecocardiograma. Fueron excluidos aquellos con estenosis mitral significativa, enfermedad de la válvula aórtica significativa, insuficiencia mitral severa y una inadecuada ventana acústica para ecocardiograma. La muestra quedó conformada por 160 pacientes, con una edad media de 70 ± 10 años y donde el 72% eran hombres. En él estudiaron la aparición de eventos cardíacos, definidos como mortalidad por cualquier causa y hospitalización por ICC. Los pacientes que presentaron evento cardíaco tenían una edad más elevada, mayor prevalencia de enfermedad cardíaca crónica, menor IMC y mayor uso de diuréticos. Además, se constató que los pacientes con eventos cardíacos

tenían niveles más elevados de ácido úrico en comparación con aquellos que no presentaban eventos ($8,0 \pm 2,9$ vs $7,1 \pm 1,7$ mg/dL) ($p = 0,017$). Tras la realización del modelo de Regresión de Cox, constataron que el ácido úrico sérico se asocia de forma independiente a un aumento en la mortalidad y hospitalizaciones en los pacientes con FA [HR 1,21; IC95% (1,16 – 1,38)] ($p = 0,004$), tras su ajuste por parámetros clínicos y ecocardiográficos relevantes, concluyendo, por tanto, que el nivel de ácido úrico sérico tiene un papel pronóstico relevante en la mortalidad y hospitalizaciones y puede ser útil su utilización junto a otros parámetros ya utilizados para predecirlos, tal y como apuntamos nosotros.

Otros estudios previos también encontraron una asociación independiente entre la hiperuricemia y el aumento de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa, aunque la mayoría se llevaron a cabo en población general. Uno de ellos es el llevado a cabo por *Niskanen et al.* ⁽⁴³⁾, que utilizaron como muestra 1423 hombres de edad media, excluyendo previamente a pacientes con enfermedad cardiovascular (excepto HTA), cáncer o DM. Obtuvieron, tras ajustar por FRCV, que niveles de AUS entre 5,8 – 9,5 mg/dL se asociaban con un riesgo 3,73 veces mayor de muerte cardiovascular y 1,82 veces mayor de muerte por cualquier causa en comparación con niveles bajos de AUS. *Ioachimescu et al.* ⁽⁴⁴⁾ concluyeron que el nivel de AUS es un factor predictor de muerte en pacientes con alto riesgo cardiovascular [HR 1,26; IC95% (1,15 – 1,38)] ($p < 0,001$). Aunque sus muestras son obviamente diferentes a la nuestra, sus resultados tienden hacia la misma dirección de un efecto deletéreo de la hiperuricemia.

9.2 Papel de la hiperuricemia en la aparición de recidivas de FA

En cuanto a la aparición de recidivas de FA durante el seguimiento, hemos visto que existe una influencia de los valores de AUS sobre la aparición de las mismas; pero al contrario de lo que ocurre sobre el resto de eventos adversos, en nuestra muestra, la incidencia de recidivas en los pacientes con hiperuricemia es significativamente menor (8,6% frente al 13%) ($p = 0,0154$), confirmándose estos datos en el Kaplan-Meier y en el Cox, aunque sin encontrarse diferencias significativas en el tiempo transcurrido hasta ellas.

Resulta bastante difícil de explicar este hallazgo, e incluso en la literatura encontramos datos discordantes, a lo que se suma el problema de que son escasos y, además, se han llevado a cabo en pacientes que han sido sometidos a ablación de su arritmia, situación que se dio infrecuentemente en nuestra muestra. Así, *He et al.* ⁽⁴⁵⁾ encontraron que la presencia de niveles de AUS elevados en el preoperatorio confieren mayor riesgo de recidiva de FA tras el procedimiento. No obstante, en un metaanálisis realizado por *Zhao et al.* ⁽⁴⁶⁾, que incluye el estudio anteriormente mencionado, no encontraron que niveles altos de AUS se relacionaran con un riesgo aumentado de recurrencia tras la ablación, y subrayaban la necesidad de más estudios de cohortes prospectivos para estudiar dicha relación, ya que los estudios eran escasos y las poblaciones muy heterogéneas.

9.3 Papel de la hiperuricemia en las hospitalizaciones y aparición de ICC

Por otra parte, también hemos advertido una significativa mayor tasa de hospitalizaciones en los pacientes hiperuricémicos en comparación con los que no lo son (39,2% frente al 32,5%) ($p = 0,0102$), siendo la supervivencia libre de este evento menor en pacientes con HU (Log Rank = 0,020). Por su parte, la hiperuricemia resulta un factor de riesgo independiente para hospitalización en el paciente con FA [HR 1,25; IC95% (1,05 – 1,49)] ($p = 0,010$).

Estos hallazgos concuerdan con los expuestos en el trabajo de *Su et al.* ⁽⁴²⁾, anteriormente mencionado, en el que se afirmaba que la presencia de hiperuricemia es un factor de riesgo independiente para hospitalizaciones, además de para muerte total [HR 1,21; IC95% (1,16 – 1,38)] ($p = 0,004$).

A su vez, y como posible explicación de lo anteriormente señalado, hemos constatado una mayor aparición de ICC en los pacientes con hiperuricemia. Esto lo determinamos teniendo en cuenta la significativa diferencia en la incidencia de ICC durante el seguimiento entre pacientes con HU y sin HU (30% frente al 22%; $p = 0,0007$) y una menor supervivencia libre de ICC en pacientes con hiperuricemia (Log Rank < 0,001).

En consonancia con ello, hemos encontrado que la presencia de hiperuricemia es un factor de riesgo independiente para la aparición de ICC en pacientes con FA [HR 1,52; IC95% (1,24 – 1,88)] ($p < 0,001$), como se indica en la *Tabla 17*.

En el estudio POL-AF ⁽⁴⁷⁾, multicéntrico, prospectivo y observacional; se analizó cómo dependía la función ventricular izquierda de los pacientes con FA de los niveles de AUS. Se incluyó a pacientes con FA de 10 centros cardiológicos de Polonia atendidos desde enero a diciembre de 2019. Los criterios de exclusión fueron muy laxos para lograr una representación fidedigna de la realidad. En un principio ya no fueron incluidos aquellos pacientes con FA que ingresaban para ser sometidos a una ablación de su arritmia. De 3999 pacientes reclutados inicialmente, solo fueron incluidos 1704, ya que en el resto no se hizo medición del AUS. De estos se excluyeron aquellos tratados con terapias de reemplazo renal y aquellos con diagnóstico de neoplasia maligna, ya que estas dos circunstancias pueden hacer variar los niveles de ácido úrico de forma considerable. Finalmente, los pacientes a estudio fueron 1613, de los cuales un 44% eran mujeres. La edad media de los sujetos fue de $72 \pm 11,6$ años y el valor medio de AUS fue $6,88 \pm 1,93$ mg/dL. Entre las comorbilidades más comunes, destacan la HTA (presente en el 83%) y la insuficiencia cardíaca (67%, de los cuales sólo el 19% tenían FEVI deprimida). Hasta un 43% de los pacientes tenían hiperuricemia, dato que contrasta con nuestra prevalencia de hiperuricemia del 25%. Se constató que niveles de AUS ≥ 7 mg/dL son un marcador independiente de FEVI $< 40\%$ en estos pacientes [OR 1,74; IC95% (1,32 – 2,30)].

En el estudio CHART-2 ⁽⁴⁸⁾, en el que cerca de la mitad de los sujetos tenían FA, se propusieron estudiar el papel pronóstico del ácido úrico sérico en pacientes con enfermedad cardíaca crónica. En él encontraron que la presencia de niveles elevados de AUS (> 9 mg/dL) se relacionaba de forma significativa e independiente con un aumento en el riesgo de hospitalizaciones por ICC descompensada [HR 1,35; IC95% (1,06 – 1,71)] en comparación con niveles de AUS de entre 3,8 – 7,1 mg/dL. La FEVI de los pacientes con altos niveles de AUS era significativamente menor que la de los pacientes con AUS bajo (58,9% frente al 51,6%; $p < 0,001$).

En suma, el efecto pernicioso del ácido úrico sérico sobre la FEVI de los pacientes con FA puede explicar la mayor incidencia de ICC y descompensaciones de la misma, con el consiguiente incremento de las hospitalizaciones en los pacientes con hiperuricemia y por ende de la mortalidad. En nuestro estudio no hemos analizado la FEVI de los pacientes tras el seguimiento, pero puede suponer un parámetro importante para estudiar en el futuro.

9.4 Papel de la hiperuricemia en la aparición de eventos embólicos y hemorrágicos

En nuestro estudio no hemos obtenido diferencias en la incidencia de eventos embólicos en dependencia de los valores de ácido úrico sérico.

Al respecto, encontramos pocos estudios llevados a cabo en pacientes con FA. Uno de ellos es el realizado por *Chao et al.* ⁽⁴⁹⁾ en Taiwán, en el que quisieron analizar la potencial relación entre la hiperuricemia y el riesgo de ACV en estos pacientes, para poder refinar las escalas de estratificación de riesgo. Para ello reclutaron un total de 7601 pacientes con FA que no recibieran antiagregantes ni anticoagulantes orales, que tuvieron un tiempo de seguimiento medio de $3 \pm 2,7$ años. Este hecho sitúa a su muestra en un extremo opuesto a la nuestra, ya que, puesto que el valor medio de $CHA_2DS_2-VAS_C$ de nuestros participantes es $3,7 \pm 1,7$; es lógico pensar que la mayoría de ellos se encontraban bajo tratamiento anticoagulante. La edad media de los participantes fue de $70 \pm 15,3$ años, con un valor medio de $CHA_2DS_2-VAS_C$ de 4. Del total, un 14,7% padecieron un ACV, lo que contrasta con nuestro 8,2%, pudiéndose explicar esto por las diferencias en las características de las muestras. Cabe destacar que los sujetos que experimentaron un ACV, un 79,3% padecían HTA, un 38,3% DM y la puntuación media de $CHA_2DS_2-VAS_C$ fue de 5. La proporción de eventos isquémicos en el grupo con hiperuricemia fue significativamente mayor que en el grupo sin ella (16,8% frente al 13,9%; $p = 0,002$), constituyendo la hiperuricemia un factor de riesgo independiente para eventos isquémicos [HR 1,28; IC95% (1,12 – 1,46)] ($p < 0,001$), tras el oportuno ajuste. Por otra parte, pudieron constatar que el poder predictor de la hiperuricemia de eventos isquémicos disminuye desde un HR = 7,49 en sujetos con $CHA_2DS_2-VAS_C$ de 0 hasta un HR = 1,6 en aquellos con un $CHA_2DS_2-VAS_C$ de 3; siendo insignificante su poder predictor en pacientes con un $CHA_2DS_2-VAS_C > 4$; destacando la importancia del AUS como predictor en pacientes que, a priori, no destacan por sus aparentes comorbilidades.

Por otra parte, la presencia de trombo en la aurícula izquierda es un factor de riesgo de evento tromboembólico en pacientes con FA. Se estima que dos terceras partes de los ACV que ocurren en pacientes con FA no valvular ocurren debido a la embolización de un trombo de AI ⁽⁵⁰⁾. Es por ello que vemos conveniente destacar los resultados del estudio realizado por *Tang et al.* ⁽⁵¹⁾ acerca del AUS y el riesgo de trombo en aurícula izquierda en pacientes con FA no valvular. Hemos de recordar que en nuestra muestra sí que contamos con pacientes con valvulopatías, ya que un 11,6% tienen algún tipo de valvulopatía mitral. Se incluyeron un total de 1359 participantes, en los que un 4,5% presentaban trombo en aurícula izquierda. La incidencia de trombo de AI fue significativamente mayor en pacientes con hiperuricemia (12,1% frente a 1,9%; $p < 0,001$) en mujeres y (8,5% frente a 2,8%; $p < 0,001$) en hombres, siendo los valores de AUS más elevados en los pacientes con trombo de AI ($6,95 \pm 1,66$ mg/dL vs. $6,17 \pm 1,59$ mg/dL; $p < 0,001$). Tras el análisis multivariante, la hiperuricemia resultó ser un modesto factor de riesgo independiente para la formación de trombos en la AI [HR 1,004; IC95% (1,000 – 1,008)] ($p = 0,028$).

Por último, encontramos que los fenómenos hemorrágicos mayores y menores son más frecuentes en los pacientes con hiperuricemia (8,6% vs 6,3% y 9,1% vs 8,4%, respectivamente), pero estas diferencias no resultan estadísticamente significativas, posiblemente debido al pequeño número de sujetos que analizamos en este punto. No hemos encontrado bibliografía que apoye o desmienta estos resultados, por lo que vemos conveniente que en el futuro surjan estudios al respecto, ya que, a tenor de los resultados, creemos que existe una tendencia que ha de confirmarse.

9.5 Limitaciones del estudio

Nuestro estudio presenta varias limitaciones, fundamentalmente relacionadas con su carácter retrospectivo, que hace que no podamos evitar el sesgo de información. La mayoría de los datos provienen de informes de alta de Urgencias, pudiendo caer en este sesgo por la diferencia entre facultativos a la hora de registrar la información, y más aun cuando la principal característica que buscamos en ellos es la presencia de hiperuricemia, detalle que pocas veces es recogido. Es por ello que, para evitar dicho sesgo, decidimos solicitar y obtuvimos niveles de AUS de los participantes directamente del Laboratorio de Análisis Clínicos del CHGUV.

En segundo lugar, cabe la posibilidad que durante el seguimiento se hayan perdido pacientes por fallecimiento o por asistencia en otro centro sanitario no registrado en nuestra base. Es por ello que, como solución, el proceso de búsqueda y análisis de la información se completó, en caso de ser preciso, con la revisión de la historia clínica y el estado del paciente. No obstante, pensamos que, al ser un dato recogido de forma clara por el sistema, nuestros datos representan la mortalidad real de nuestra población.

Por otra parte, el procedimiento de selección de la muestra podría considerarse sesgo, al incluir pacientes que consultaban al servicio de urgencias y eran diagnosticados de FA. Sin embargo, consideramos que la muestra obtenida es representativa de la población, puesto que, en la práctica diaria, por lo general, para poder ofrecer un abordaje precoz de la FA, los profesionales remiten casi sistemáticamente al paciente, con independencia de la urgencia clínica, al servicio de urgencias.

A la hora de analizar las diferencias de mortalidad y demás eventos adversos según los valores de AUS, nos encontramos con diferencias en las características basales que podrían afectar, por si solas, a los resultados. Como solución a este inconveniente se realizaron análisis multivariante con Regresión de Cox que tuviesen en cuenta los posibles factores de confusión. Nuestro estudio se ha llevado a cabo en un único centro, pudiéndose considerar una limitación a la hora de generalizar los resultados, sin embargo, puesto que contamos con una muestra amplia (1772 pacientes), consideramos que la validez externa del estudio es adecuada.

10. CONCLUSIONES

1. La hiperuricemia ($AUS \geq 7$ mg/dL) es un factor de riesgo para mortalidad independiente de otros factores. A su vez, la presencia de valores limítrofes de AUS no considerados como hiperuricemia (5,7 – 6,9 mg/dL) también supone un factor de riesgo independiente.
2. La relación inversa hallada entre la incidencia de recidivas de FA y la HU resulta difícil de explicar y merece futuros estudios.
3. La hiperuricemia se asocia, de forma independiente, a una mayor incidencia de hospitalizaciones y de descompensaciones de ICC.
4. No observamos diferencias significativas en la presencia de eventos embólicos, aunque se observa una tendencia que podría confirmarse en futuros estudios. Sí que encontramos una mayor incidencia de eventos hemorrágicos en hiperuricémicos.
5. Solicitar los valores de ácido úrico sérico puede ser recomendable en el abordaje de pacientes con FA, que deberían de recibir especial atención dado su peor pronóstico.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
2. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2021;16(2):217-21.
3. Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Br Card Soc*. 2019;105(24):1860-7.
4. Gómez-Doblas JJ, López-Garrido MA, Esteve-Ruiz I, Barón-Esquivias G. Epidemiología de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol*. 2016;16:2-7.
5. Zulkifly H, Lip GYH, Lane DA. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract*. 2018;72(3):13070.
6. Zhang J, Johnsen SP, Guo Y, Lip GYH. Epidemiology of Atrial Fibrillation: Geographic/Ecological Risk Factors, Age, Sex, Genetics. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13(1):1-23.
7. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. 2014;67(4):259-69.
8. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017;120(9):1501-17.
9. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-66.
10. Bhatt HV, Fischer GW. Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapeutic Options. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(5):1333-40.
11. Xintarakou A, Tzeis S, Psarras S, Asvestas D, Vardas P. Atrial fibrosis as a dominant factor for the development of atrial fibrillation: facts and gaps. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2020;22(3):342-51.
12. Elosua R, Arquer A, Mont L, Sambola A, Molina L, García-Morán E, et al. Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case-control study. *Int J Cardiol*. 2006;108(3):332-7.
13. O'Neal WT, Qureshi WT, Judd SE, McClure LA, Cushman M, Howard VJ, et al. Environmental Tobacco Smoke and Atrial Fibrillation: The REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *J Occup Environ Med*. 2015;57(11):1154-8.

14. Dublin S, Glazer NL, Smith NL, Psaty BM, Lumley T, Wiggins KL, et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med.* 2010;25(8):853-8.
15. Shamsuzzaman ASM, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA.* 2003;290(14):1906-14.
16. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;107(20):2589-94.
17. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol.* 2011;108(1):47-51.
18. Wang N, Sun Y, Zhang H, Wang B, Chen C, Wang Y, et al. Long-term night shift work is associated with the risk of atrial fibrillation and coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2021;42(40):4180-8.
19. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22(8):983-8.
20. Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke.* 1996;27(10):1765-9.
21. Bekwelem W, Connolly SJ, Halperin JL, Adabag S, Duval S, Chrolavicius S, et al. Extracranial Systemic Embolic Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *Circulation.* 2015;132(9):796-803.
22. Kwok CS, Loke YK, Hale R, Potter JF, Myint PK. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2011;76(10):914-22.
23. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2012;184(6):329-336.
24. Luis Merino J. Mecanismos electrofisiológicos y diagnóstico de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol.* 2016;16:12-9.
25. Zhang YY, Qiu C, Davis PJ, Jhaveri M, Prystowsky EN, Kowey P, et al. Predictors of progression of recently diagnosed atrial fibrillation in REgistry on Cardiac Rhythm DisORDers Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RecordAF)-United States cohort. *Am J Cardiol.* 2013;112(1):79-84.
26. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Johnson DL, Weiss JP, Crandall BG, et al. Increasing time between first diagnosis of atrial fibrillation and catheter ablation adversely affects long-term outcomes. *Heart Rhythm.* 2013;10(9):1257-62.
27. Prystowsky EN, Padanilam BJ, Fogel RI. Treatment of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2015;314(3):278-88.
28. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(2):186-91.

29. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ, Domienik-Karłowicz J, Kostka-Jeziorny K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J*. 2018;25(5):545-63.
30. Niesvaara DC, Aranda IL, Villa JLI, López BB. Revisión y actualización de la hiperuricemia. *Med Gen*. 2006;(88):593-602.
31. Sancho Bueso T, Bernardino de la Serna I, García Puig J. Un paciente con hiperuricemia. *Med Integral*. 2000;35(3):100-11.
32. Yu W, Cheng JD. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update From Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Front Pharmacol*. 2020;11:582680.
33. Cicero AFG, Fogacci F, Kuwabara M, Borghi C. Therapeutic Strategies for the Treatment of Chronic Hyperuricemia: An Evidence-Based Update. *Med Kaunas Lith*. 2021;57(1):58.
34. Bredemeier M, Lopes LM, Eisenreich MA, Hickmann S, Bongiorno GK, d'Avila R, et al. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):24.
35. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JL, Drake J, Frampton C, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2529-36.
36. Maharani N, Kuwabara M, Hisatome I. Hyperuricemia and Atrial Fibrillation. *Int Heart J*. 2016;57(4):395-9.
37. Viridis A, Masi S, Casiglia E, Tikhonoff V, Cicero AFG, Ungar A, et al. Identification of the Uric Acid Thresholds Predicting an Increased Total and Cardiovascular Mortality Over 20 Years. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2020;75(2):302-8.
38. Zhang J, Zheng R, Li H, Guo J. Serum uric acid and incident atrial fibrillation: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020;47(11):1774-82.
39. Tamariz L, Hernandez F, Bush A, Palacio A, Hare JM. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2014;11(7):1102-8.
40. Xu X, Du N, Wang R, Wang Y, Cai S. Hyperuricemia is independently associated with increased risk of atrial fibrillation: A meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol*. 2015;184:699-702.
41. Zhang CH, Huang DS, Shen D, Zhang LW, Ma YJ, Wang YM, et al. Association Between Serum Uric Acid Levels and Atrial Fibrillation Risk. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol*. 2016;38(4):1589-95.
42. Su HM, Lin TH, Hsu PC, Lee WH, Chu CY, Lee CS, et al. Association of hyperuricemia with cardiac events in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2014;172(2):464-5.
43. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyysönen K, Alftan G, Lakka HM, Lakka TA, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med*. 2004;164(14):1546-51.

44. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hazen SL, Hoogwerf BJ. 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 Rheum.* 2008;58(2):623-30.
45. He X nan, Li S nan, Zhan J liang, Xie S lun, Zhang Z jun, Dong J zeng, et al. Serum uric acid levels correlate with recurrence of paroxysmal atrial fibrillation after catheter ablation. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(5):860-4.
46. Zhao J, Liu T, Korantzopoulos P, Letsas KP, Zhang E, Yang Y, et al. Association between serum uric acid and atrial fibrillation recurrence following catheter ablation: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016;204:103-5.
47. Welnicki M, Gorczyca I, Wójcik W, Jelonek O, Maciorowska M, Uziębło-Życzkowska B, et al. Hyperuricemia as a Marker of Reduced Left Ventricular Ejection Fraction in Patients with Atrial Fibrillation: Results of the POL-AF Registry Study. *J Clin Med.* 2021;10(9):1829.
48. Fujihashi T, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Abe R, Kasahara S, et al. Prognostic impacts of serum uric acid levels in patients with chronic heart failure: insights from the CHART-2 study. *ESC Heart Fail.* 2021;8(2):1027-38.
49. Chao TF, Liu CJ, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, et al. Hyperuricemia and the risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation--could it refine clinical risk stratification in AF? *Int J Cardiol.* 2014;170(3):344-9.
50. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, Feinberg WM, Hart RG, Anderson DC. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Neurology.* 1993;43(1):32-6.
51. Tang RB, Dong JZ, Yan XL, Du X, Kang JP, Wu JH, et al. Serum uric acid and risk of left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Can J Cardiol.* 2014;30(11):1415-21.

12. ANEXOS

12.1 ANEXO I: DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS

Episodio índice: se consideró como episodio índice aquellos pacientes atendidos por FA en el servicio de urgencias del CHGUV durante el periodo de estudio.

Paciente hiperuricémico: sujeto con valor de AUS ≥ 7 mg/dL con independencia del sexo. Dicho valor ha sido obtenido de la analítica sanguínea del episodio índice, o en su defecto, de aquella realizada, como máximo, 6 meses antes o después del mismo.

	Definición	Naturaleza	Valores y unidades
Sexo	Sexo del paciente	Cualitativa dicotómica	Mujer (1) Varón (0)
Edad	Edad en años del paciente en el momento en el que se produce el episodio índice	Cuantitativa continua	Años
HTA	Diagnóstico de HTA previo al episodio índice según historia clínica	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
DM	Diagnóstico de Diabetes Mellitus previo al episodio índice según la historia clínica.	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Tabaquismo	Antecedentes de tabaquismo según la historia clínica, independientemente de la cantidad.	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Obesidad	Diagnóstico de obesidad previo al episodio según la historia clínica	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
SAHS	Diagnóstico de SAHS previo al episodio según la historia clínica	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
EPOC	Diagnóstico de EPOC previo al episodio según la historia clínica	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Dislipemia	Diagnóstico de dislipemia previo al episodio según la historia clínica	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Enolismo	Presencia de hábito enólico previo al episodio según la historia clínica.	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
ERC	Diagnóstico de ERC previo al episodio según la historia clínica	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Hepatopatía	Diagnóstico de hepatopatía previo al episodio según la historia clínica	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Arteriopatía	Diagnóstico de arteriopatía previo al episodio según la historia clínica	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Sangrado	Diagnóstico de sangrado previo al episodio según la historia clínica	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
ACV	Diagnóstico de ACV (isquémico, hemorrágico o AIT) previo al episodio según la historia clínica	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)

ICC	Diagnóstico de ICC previo al episodio según la historia clínica	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
IAM	Diagnóstico de IAM previo al episodio según la historia clínica	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Pat valv mitral	Diagnóstico de valvulopatía mitral previo al episodio según la historia clínica. Se incluye tanto la estenosis, la insuficiencia y el ser portador de válvula protésica.	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Pat valv Ao	Diagnóstico de valvulopatía aórtica previo al episodio según la historia clínica. Se incluye tanto la estenosis, la insuficiencia y el ser portador de válvula protésica.	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
MCD	Diagnóstico de miocardiopatía dilatada previo al episodio según la historia clínica	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
MCH	Diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica previo al episodio según la historia clínica	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
M. isquémica	Diagnóstico de miocardiopatía isquémica previo al episodio según la historia clínica	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
FEVI basal	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo obtenida por ecocardiografía efectuada como máximo 2 años previos al episodio índice	Cuantitativa continua	Porcentaje (%)
FA previa	Episodio previo de FA previo al episodio índice según la historia clínica	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Tipo de FA	Patrón clínico de FA del episodio previo al episodio índice	Cualitativa nominal	Paroxística Persistente Permanente No consta
CVE previa	Haber sido intentada una cardioversión eléctrica previo al episodio índice	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
CVE efectiva	Cardioversión eléctrica efectiva en un episodio previo al episodio índice	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
CHA₂DS₂-VASc	Puntuación basal para la necesidad de recibir anticoagulación	Cuantitativa discreta	0-9
Amiodarona	Haber recibido amiodarona previamente al episodio índice	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Dronedarona	Haber recibido dronedarona previamente al episodio índice	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Flecainida	Haber recibido flecainida previamente al episodio índice	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Beta-bloqueante	Haber recibido beta-bloqueantes previamente al episodio índice	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Ca-antagonista	Haber recibido calcio antagonistas previamente al episodio índice	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Digoxina	Haber recibido digoxina previamente al episodio índice	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
AAS	Haber recibido AAS previamente al episodio índice	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
AINE	Haber recibido AINEs previamente al episodio índice	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)

IECA	Haber recibido IECAs previamente al episodio índex	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
ARA-II	Haber recibido ARA-II previamente al episodio índex	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Diurético	Haber recibido diuréticos previamente al episodio índex	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
ADO	Haber recibido antidiabéticos orales previamente al episodio índex	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Insulina	Haber recibido insulina previamente al episodio índex	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Clopidogrel	Haber recibido clopidogrel previamente al episodio índex	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
ACO previo	Haber recibido ACOs previamente al episodio índex	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
ACOD previo	Haber recibido ACODs previamente al episodio índex	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Labilidad INR	Menos del 60% de las determinaciones de INR en los últimos 4 meses están dentro del rango adecuado (2-3)	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
AUS	Determinación de AUS más próxima al episodio índex (previa, simultánea o posterior)	Cuantitativa continua	mg/dL
PCR	Determinación de PCR realizada durante el episodio índex	Cuantitativa continua	mg/dL
CVEspontánea	Cardioversión espontánea con salida a ritmo sinusal en el episodio índex	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
CVF	Realización de cardioversión farmacológica en urgencias	Cualitativa nominal	No intentada (0) Efectiva (1) Fallida (2)
CVEléctrica	Realización de cardioversión eléctrica en urgencias	Cualitativa nominal	No intentada (0) Efectiva (1) Fallida (2)
HBPM	Administración de HBPM en el episodio índex	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
ACO al alta	Prescripción de ACO al alta del episodio índex	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
ACOD al alta	Prescripción de ACOD al alta del episodio índex	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Recidiva FA	Nuevo episodio de FA en pacientes cardiovertidos con éxito en urgencias	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Fecha recidiva	Fecha en la que se produjo la recidiva	Fecha	DD/MM/AAAA
Urgencia	El paciente acude a urgencias tras el episodio índex durante el seguimiento	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Fecha urgencias	Fecha en la que el paciente acude a urgencias	Fecha	DD/MM/AAAA
Hospitalización	El paciente ingresa en el hospital por causa cardiovascular durante el seguimiento	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Fecha hospitalización	Fecha en la que ingresa el paciente por causa cardiovascular	Fecha	DD/MM/AAAA
ICC seguimiento	El paciente presenta ICC durante el seguimiento	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)

Fecha ICC	Fecha en la que aparece ICC	Fecha	DD/MM/AAAA
Episodio embólico	Aparición del un evento embólico durante el seguimiento	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Fecha episodio embólico	Fecha en la que se produjo el evento embólico	Fecha	DD/MM/AAAA
Hemorragia mayor	Aparición de un evento hemorrágico mayor (hemorragia digestiva, pulmonar, intracraneal o retroperitoneal) durante el seguimiento, que precisó ingreso hospitalario o que provocó una reducción considerable de la hemoglobina (por debajo de los 10 g/dL)	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Fecha evento hemorrágico mayor	Fecha en la que se produjo el evento hemorrágico mayor	Fecha	DD/MM/AAAA
Hemorragia menor	Aparición de un evento hemorrágico menor durante el seguimiento	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Fecha evento hemorrágico menor	Fecha en la que se produjo el evento hemorrágico menor	Fecha	DD/MM/AAAA
Exitus	Fallecimiento del paciente durante el periodo de seguimiento	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (0)
Fecha del exitus	Fecha en la que se produjo el fallecimiento	Fecha	DD/MM/AAAA

12.2 ANEXO II: INFORME COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Comité Ético de Investigación Clínica

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA

- ANEXO 4 -

D^a. Elena Rubio Gomis
 Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Valencia

CERTIFICA

Este CEIm ha evaluado en su reunión de 27 de abril de 2017 el Estudio:

PROTOCOLO:	AQD-ACO-2017-01	Promotor	Aurelio Quesada Dorador
Título:	FIBRILACION AURICULAR EN URGENCIAS. PERFIL CLINICO-ECOCARDIOGRAFICO, FACTORES PRONOSTICOS Y EFECTOS DE LOS NUEVOS TRATAMIENTOS Y ESTRAGIAS TERAPEUTICAS		
I.P.:	Dr. Aurelio Quesada Dorador	Servicio/Unidad	Cardiología

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo versión final 2017 en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto. Este CEIm concede la exención de la HIP y Consentimiento Informado, y cree que son adecuados la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
 La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
 El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
 Y que este Comité acepta que dicho Estudio sea realizado en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia en el servicio de Cardiología, como investigador principal el Dr. Quesada

COMPOSICIÓN DEL CEIm

Presidenta:

Dra. Elena Rubio Gomis (Unidad de Farmacología Clínica)

Vocales:

Dr. Ernesto Bataller Alonso (Gerencia del CHGUV)
 Dr. Alberto Berenguer Jofresa (Servicio de Cardiología)
 Dra. Ana Blasco Cordellat (Servicio de Oncología)
 Dra. Pilar Blasco Segura (Servicio de Farmacia)
 Dr. Julio Cortijo Gimeno (Unidad de Docencia e Investigación)
 Dña. Encarna Domingo Cebrián (Servicio de Estomatología)
 Dña. Maria Teresa Jareño Roglán (Unidad de Reanimación Cardíaca)
 Dr. Gustavo Juan Samper (Servicio de Neumología)
 Dra. Goitzane Marcaida Benito (Servicio de Análisis Clínicos)
 Dr. Antonio Martorell Aragonés (Unidad de Alergología)
 Dr. Javier Milara Payá (Servicio de Farmacia)
 D. Alejandro Moner González (Gerencia CHGUV – Asesoría Jurídica)
 Dr. Enrique Ortega Gonzalez (Gerente CHGUV)
 Dr. Pedro Polo Martín (Pediatra Att Primaria)



Consortio Hospital General Universitario de Valencia

Comité Ético de Investigación Clínica

Dr. Aurelio Quesada Dorador (Servicio de Cardiología)
Dra. M^a José Safont Aguilera (Servicio de Oncología)
Dña. Carmen Sarmiento Cabañes (Miembro independiente de la organización asistencial)

Secretario:

Dr. Elías Ruiz Rojo (Servicio de Farmacia – Atención Primaria)

El CEIm del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) tanto en su composición como en sus procedimientos y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico

Lo que comunico a efectos oportunos:

Valencia a 02 de mayo de 2017

Fdo. Dra. Elena Rubio Gomis
(Presidenta CEIC CHGUV)

La hiperuricemia como factor pronóstico en la fibrilación auricular

INTRODUCCIÓN

En los últimos años son muchos los trabajos que constatan la estrecha relación que existe entre la hiperuricemia y la fibrilación auricular (FA), siendo la hiperuricemia un factor de riesgo independiente de padecer FA (1).

A pesar de ello, son pocos los estudios que traten sobre el papel pronóstico de los niveles de ácido úrico sérico en pacientes ya diagnosticados de FA.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Nuestro estudio plantea la hipótesis de que los pacientes con FA que presentan, además, hiperuricemia tienen una mayor morbimortalidad con respecto a aquellos pacientes que no la presentan. Por ello, nos propusimos estudiar la mortalidad y la aparición de eventos adversos tras un episodio de FA atendido en Urgencias, comparando pacientes con y sin hiperuricemia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un seguimiento mínimo de 1 año, recogiendo los datos clínicos, analíticos y recopilando los eventos adversos. En la *Figura 1* se representa el proceso de selección de la muestra.

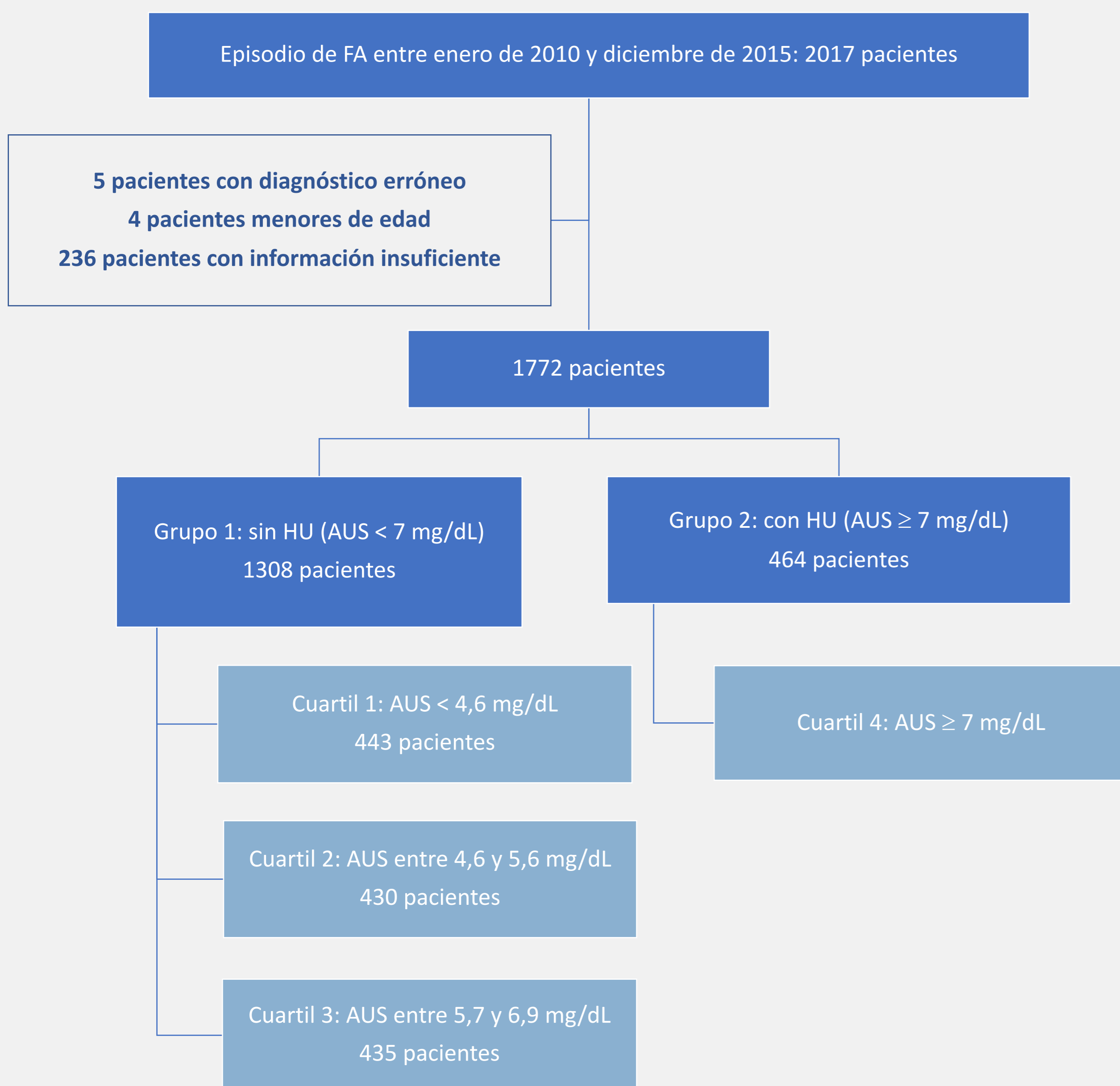


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección muestra. HU: Hiperuricemia. AUS: ácido úrico sérico.

RESULTADOS

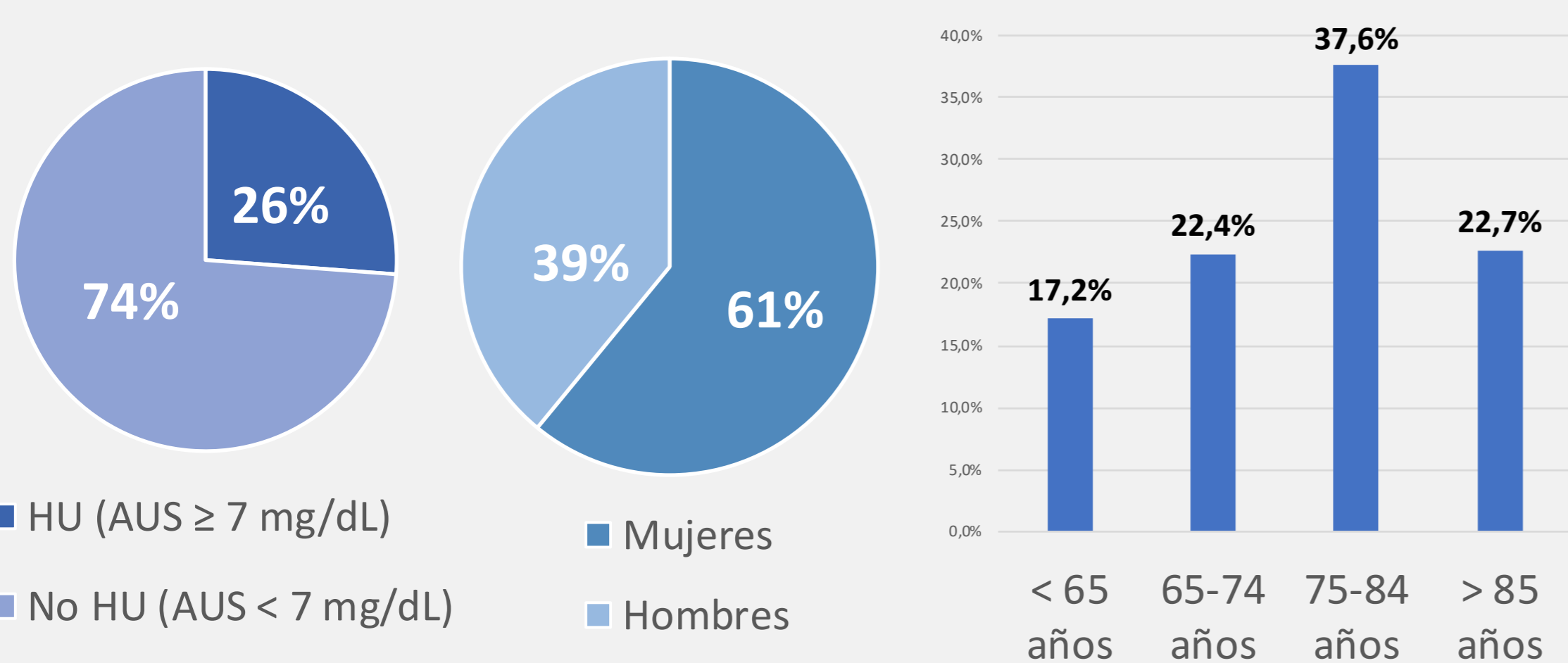


Figura 2. Características de la muestra: proporción de hiperuricémicos; distribución por sexo y edad.

Efectos adversos durante el seguimiento

	Total n=1772	HU n=464	No HU n=1308	p-Value (Chi-cuadrado)
Recidiva de FA	210 (11,8%)	40 (8,6%)	170 (13%)	0,0154
Muerte	704 (39,7%)	242 (52,1%)	462 (35,3%)	0,0000
Urgencias	1080 (61%)	281 (60,6%)	799 (61,1%)	0,8856
Hospitalización	607 (34,3%)	182 (39,2%)	425 (32,5%)	0,0102
ICC en seguimiento	427 (24,1%)	139 (30%)	288 (22%)	0,0007
Embolismo	147 (8,3%)	39 (8,4%)	108 (8,3%)	0,9988
Hemorragia mayor	123 (7%)	40 (8,6%)	83 (6,3%)	0,1211
Hemorragia menor	152 (8,6%)	42 (9,1%)	110 (8,4%)	0,7431

Tabla 1. Eventos adversos acontecidos durante el seguimiento de los pacientes

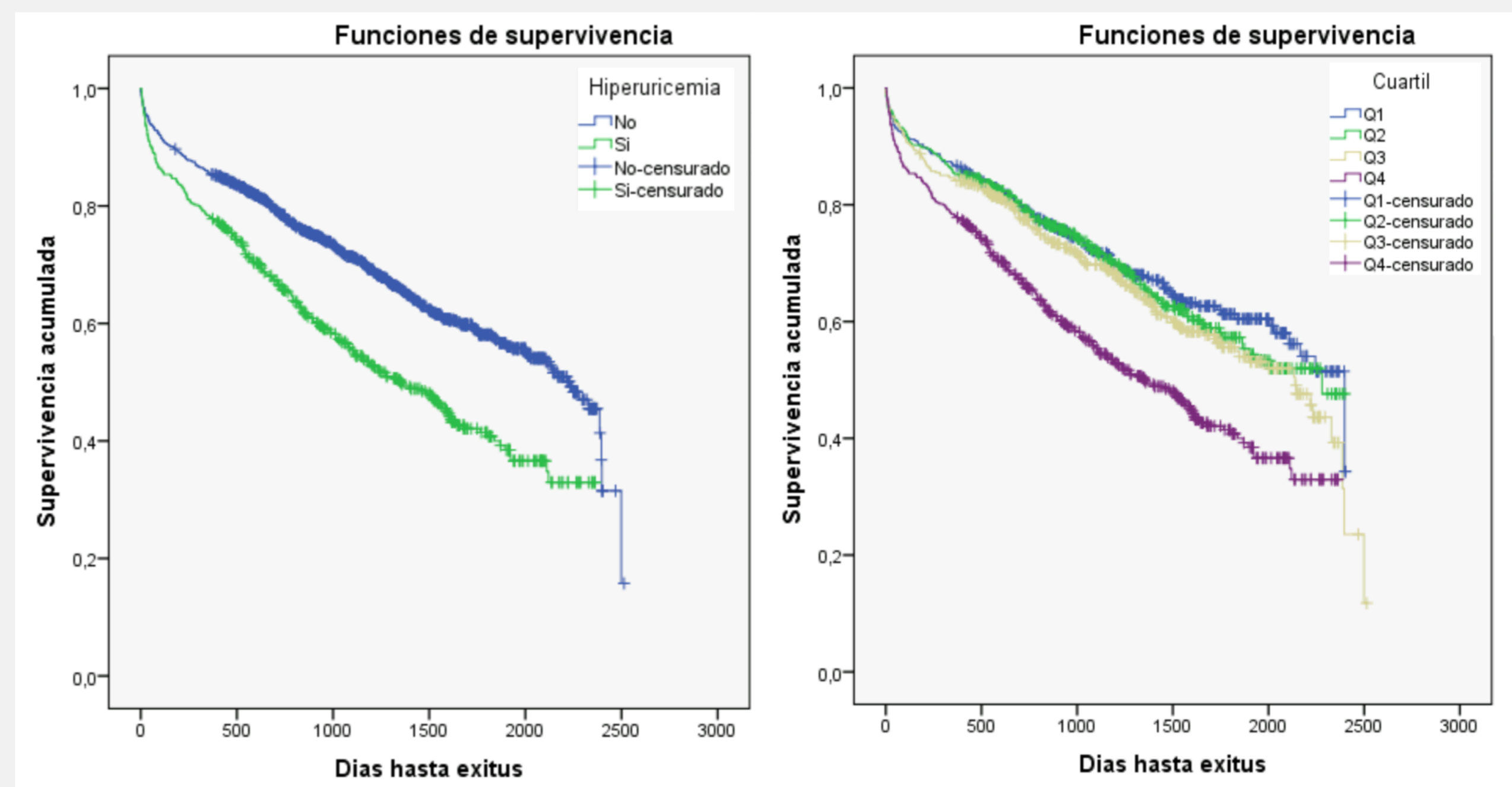


Figura 3. Curva de supervivencia para exitus según presencia de hiperuricemia o no; y por cuartiles de ácido úrico sérico

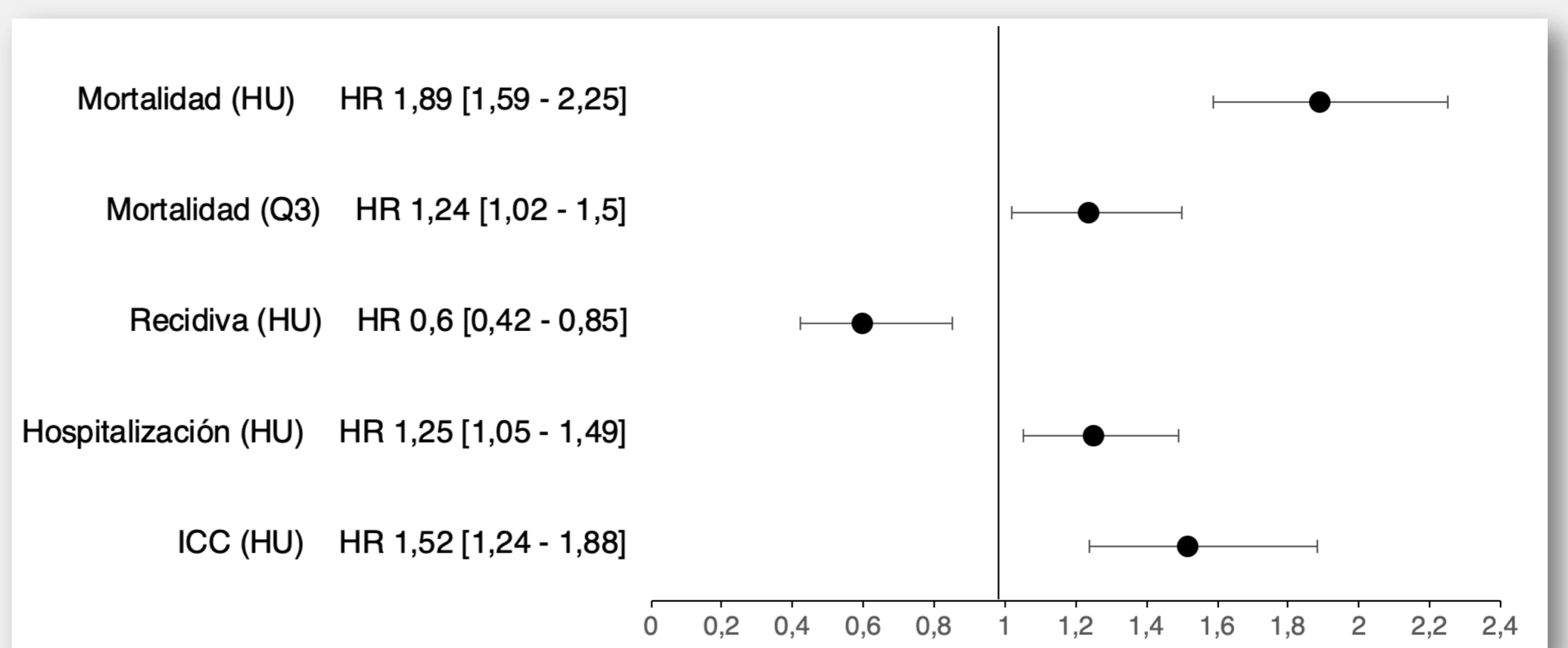


Figura 4. Forest plot de los principales Hazard Ratio ajustados para los diferentes eventos adversos estudiados. HU: hiperuricemia, Q3: tercer cuartil, ICC: insuficiencia cardíaca.

CONCLUSIONES

1. La hiperuricemia (AUS > 7 mg/dL) es un factor de riesgo para mortalidad independiente de otros factores. A su vez, la presencia de valores de AUS no considerados como hiperuricemia (5,7 – 6,9 mg/dL) también supone un factor de riesgo independiente.
2. La relación inversa entre la incidencia de recidivas de FA y la HU resulta difícil de explicar y merece futuros estudios.
3. Valores de ácido úrico sérico elevados se asocian, de forma independiente, a una mayor incidencia de hospitalizaciones y descompensaciones por ICC
4. No observamos diferencias significativas en la presencia de eventos embólicos, aunque se observa una tendencia que podría confirmarse en futuros estudios. Sí que encontramos una mayor incidencia de eventos hemorrágicos en hiperuricémicos.
5. Solicitar los valores de ácido úrico sérico puede ser recomendable en el abordaje de pacientes con FA.