



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

## Hiperuricemia asintomática y enfermedad arterial coronaria

Tomás Miranda-Aquino<sup>a,\*</sup>, Silvia Esmeralda Pérez-Topete<sup>b</sup>, Christian González-Padilla<sup>a</sup>, Jorge Eduardo Hernández-del Río<sup>a</sup>, Óscar Sergio Lomelí-Sánchez<sup>a</sup>, Ramón Miguel Esturau-Santaló<sup>a</sup>, Sergio Ramón Gutiérrez-Ureña<sup>b</sup> y Verónica González-Díaz<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Cardiólogía, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México

<sup>b</sup> Reumatología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 9 de mayo de 2019

Aceptado el 19 de agosto de 2019

On-line el 7 de noviembre de 2019

#### Palabras clave:

Hiperuricemia

Angiografía coronaria

Enfermedad arterial coronaria

Enfermedad cardiovascular

### R E S U M E N

**Antecedentes:** El ácido úrico se ha relacionado con la tendencia de precipitarse para formar cristales, que se presenta desde manera asintomática hasta con artritis, tofos o litiasis renal. Con anterioridad, se ha asociado la hiperuricemia asintomática a la presencia de enfermedad cardiovascular.

**Objetivos:** Determinar la asociación de enfermedad arterial coronaria compleja en pacientes con hiperuricemia asintomática.

**Material y métodos:** Se realizó estudio observacional, transversal, retrospectivo, unicéntrico. En un hospital de tercer nivel de México, en el periodo comprendido de junio del 2017 a marzo del 2019. Se incluyó a todos los pacientes que ingresaron para realizar angiografía coronaria; se excluyó a los pacientes con gota, uso de diuréticos y enfermedad renal crónica.

**Resultados:** Durante el periodo del estudio se seleccionó a un total de 300 pacientes, de los cuales 40% presentaron hiperuricemia. Los pacientes con hiperuricemia eran de mayor edad (59 vs. 63;  $p = 0,002$ ). El grupo de pacientes con hiperuricemia asintomática tuvo mayor proporción de lesiones coronarias complejas (64 vs. 35%;  $p \leq 0,0001$ ), así como también mayor puntuación del SYNTAX I score (27 vs. 17;  $p \leq 0,001$ ). Hubo mayor probabilidad de presentar lesiones coronarias complejas en este grupo de pacientes (OR 3,4;  $p \leq 0,0001$ ). Además, en la división por grupos de nivel de ácido úrico, se relacionaba con la presencia de lesiones coronarias complejas (Q1 = 0,5;  $p = 0,06$ ); (Q2 = 2;  $p = 0,01$ ) y (Q3 = 3;  $p \leq 0,0001$ ).

**Conclusión:** Los pacientes con hiperuricemia asintomática tienen mayor riesgo de presentar lesiones coronarias complejas.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

### Asymptomatic hyperuricaemia and coronary artery disease

#### A B S T R A C T

**Background:** Uric acid has been related to a tendency to precipitate to form crystals, presenting asymptotically, until the formation of arthritis, tophi or renal lithiasis. Previously, the presence of asymptomatic hyperuricaemia has been associated with the presence of cardiovascular disease.

**Objectives:** To determine the association of complex coronary artery disease in patients with asymptomatic hyperuricaemia.

**Material and methods:** An observational retrospective, transversal, unicentric study was conducted in a tertiary hospital in Mexico, in the period from June 2017 to March 2019. All patients admitted for coronary angiography were included; patients with gout, use of diuretics and chronic kidney disease were excluded.

#### Keywords:

Hyperuricaemia

Coronary artery disease

Coronary angiography

Cardiovascular disease

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tomas\_miranda\_a@hotmail.com (T. Miranda-Aquino).

**Results:** During the study period, a total of 300 patients were collected, of which 40% presented hyperuricaemia. The patients with hyperuricaemia were older (59 vs. 63,  $P = .002$ ). The group of patients with asymptomatic hyperuricaemia had a higher proportion of complex coronary lesions (64 vs. 35%,  $P \leq .0001$ ) as well as a higher SYNTAX I score (27 vs. 17,  $P \leq .001$ ). There was a higher probability of presenting complex coronary lesions in this group of patients (OR 3.4,  $P \leq .0001$ ). In addition, in the group division of uric acid levels, it was related to the presence of complex coronary lesions ( $Q1 = .5$ ,  $P = .06$ ), ( $Q2 = 2$ ,  $P = .01$ ) and ( $Q3 = 3$ ,  $P \leq .0001$ ).

**Conclusion:** Asymptomatic hyperuricaemia has a higher prevalence and association of presenting complex coronary lesions.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

## Introducción

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de la purina<sup>1</sup>; su nivel puede estar modificado por diversos factores, de manera exógena (ingestión) o endógena (producción del hígado) o por la participación de la excreción renal<sup>2</sup>.

Históricamente se ha sabido que un nivel aumentado de ácido úrico tiende a precipitarse para formar cristales, lo que se manifiesta de manera asintomática hasta que se presenta de manera clínica como artritis, tofos o litiasis renal<sup>3</sup>. Por esta razón, el abordaje diagnóstico y terapéutico lo han hecho el reumatólogo y el internista; sin embargo, desde hace más 2 décadas se ha ido estudiando más su relación cardiovascular, y se ha asociado a síndrome metabólico, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral, insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial periférica<sup>2,4-7</sup>.

Se ha propuesto que la relación con enfermedad cardiovascular es debida a que la xantina oxidasa es una fuente importante de especies reactivas de oxígeno, lo que contribuye a la inflamación y disfunción endotelial, aterosclerosis y al flujo arterial coronario lento<sup>4,8</sup>. Además, el ácido úrico estimula la proliferación vascular de músculo liso y el estrés oxidativo vía el sistema renina angiotensina aldosterona<sup>9</sup>. Asimismo, se ha relacionado con determinados niveles de proteína C reactiva, interleucina 6, interleucina 18 y factor de necrosis tumoral alfa<sup>10</sup>. Otra vía que se ha relacionado es el promotor de la trombosis y la activación de la proteína-1 quimiotáctica de monocitos, la cual influye directamente en el desarrollo de la aterosclerosis<sup>11</sup>.

Existe poca literatura en la población mexicana sobre la asociación de hiperuricemia asintomática y enfermedad cardiovascular, y aún menos que la relacione directamente con lesiones coronarias.

El objetivo del estudio es determinar la asociación de la hiperuricemia asintomática con la enfermedad arterial coronaria compleja.

## Material y métodos

Se realizó estudio observacional, transversal, retrospectivo, unicéntrico, en el hospital civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, el cual es un hospital de tercer nivel situado en el occidente de México. El periodo de estudio fue el comprendido de junio del 2017 a marzo del 2019.

Se incluyó a todos los pacientes mayores de 18 años que ingresaron al servicio de cardiología para una angiografía coronaria, a los cuales se les realizó determinación de ácido úrico sérico. Se excluyó a aquellos pacientes con diagnóstico de gota, o con antecedente de hiperuricemia, a los pacientes en tratamiento con diuréticos o con enfermedad renal crónica con tasa de filtrado glomerular  $<30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> calculada mediante la fórmula de MDRD.

Hiperuricemia se definió como mayor de 7 mg/dl en hombres y mayor de 6 mg/dL en mujeres. Dislipidemia se definió como la presencia de colesterol  $>200$  mg/dL o triglicéridos  $>150$  mg/dL.

Obesidad se definió como un índice de masa corporal  $>30$  kg/m<sup>2</sup>. Hipertensión arterial y diabetes mellitus se describieron por el antecedente mencionado por los pacientes, recabado del expediente clínico. Se determinó como lesiones angiográficas significativas si había lesión mayor del 50% en tronco o más del 70% en las demás arterias. Se utilizó el score de SYNTAX I para puntuar la complejidad de las lesiones coronarias. Para designar la puntuación del score de SYNTAX I, se utilizó la calculadora de página web [www.syntaxscore.com](http://www.syntaxscore.com).

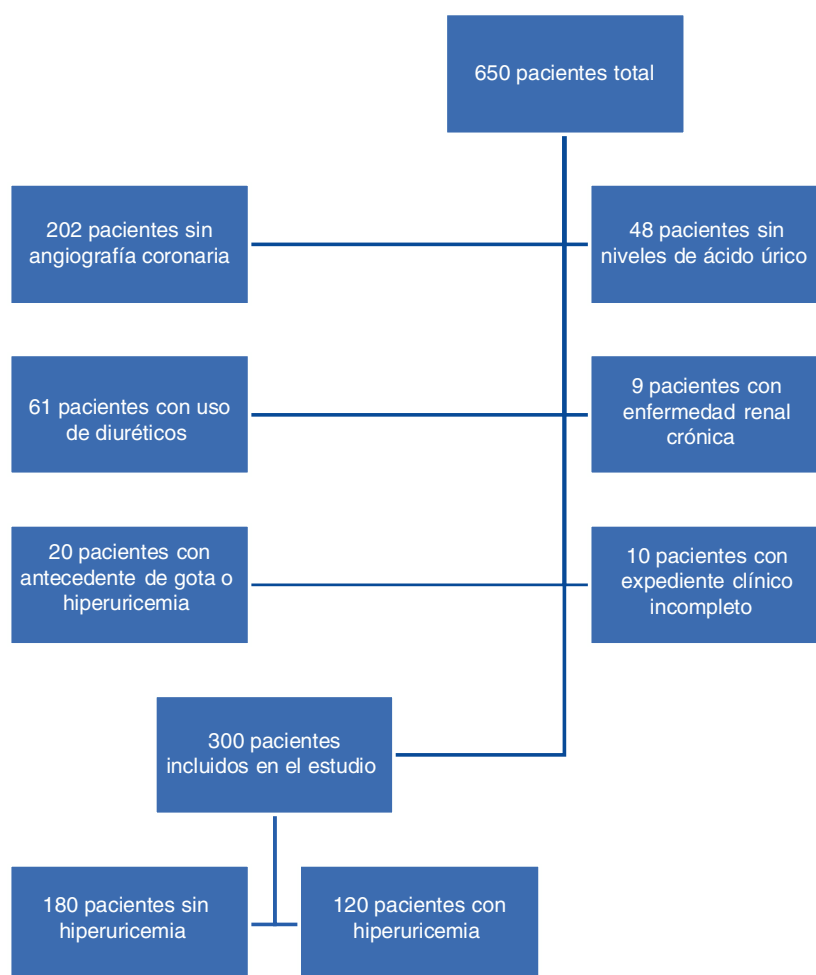
Se utilizaron medias y desviación para variables cuantitativas paramétricas y medianas con rangos intercuantiles para variables cuantitativas no paramétricas. Las variables cualitativas se expresan en porcentaje. Para comparar las variables cualitativas se utilizó  $\chi^2$ , mientras que las variables cuantitativas se compararon con t de Student o U de Mann-Whitney, según la normalidad de las variables. Se realizó un análisis univariado y multivariado, mediante regresión logística, para determinar la asociación con enfermedad arterial coronaria compleja, la cual se definió como la presencia de enfermedad arterial coronaria trivascular o enfermedad de tronco coronario izquierdo. La variable dependiente fue lesión coronaria compleja; las independientes fueron hiperuricemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad, tabaquismo y edad mayor 65 años. Se dividieron los niveles de ácido úrico en 3 grupos por cuantiles para determinar la proporción y la asociación mediante la *odds ratio* entre ellos y las lesiones coronarias complejas. El análisis estadístico se hizo con el paquete del programa Med Calc versión 15, y se determinó la significación estadística como  $p < 0,05$ .

El estudio se realizó bajo los estatutos de la Declaración de Helsinki. Fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución.

## Resultados

Durante el periodo del estudio se incluyó a un total de 650 pacientes: 300 fueron los que cumplieron los criterios de inclusión (fig. 1), de los cuales, el 40% presentaron hiperuricemia. Al comparar los pacientes con y sin hiperuricemia (tabla 1), se encontró que los pacientes con hiperuricemia eran de mayor edad, en ambos grupos el género masculino fue el prevalente y no hubo diferencias en el índice de masa corporal. Dentro de las comorbilidades asociadas se documentó que había mayor proporción de pacientes con hipertensión arterial en el grupo con hiperuricemia. En cuanto al diagnóstico de ingreso de los pacientes, el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST fue el más prevalente en ambos grupos. En el grupo de hiperuricemia se reportó mayor proporción de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. En los resultados de laboratorio se documentó que no hubo diferencia en los niveles de HbA1c, colesterol ni triglicéridos.

Al estudiar las lesiones angiográficas (tabla 2), se reportó que los pacientes con hiperuricemia tenían mayor proporción de lesiones coronarias complejas, de tronco coronario izquierdo,



**Figura 1.** Diagrama de flujo de la población estudiada.

**Tabla 1**  
Características generales de la población

	Normal n (%)	Hiperuricemia asintomática n (%)	p
n	180 (60)	120 (40)	
Edad (DE)	59 (±11)	63 (±11)	0,002
Género (masculino)	140 (78)	88 (73)	0,5
Índice masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) (DE)	26,6 (±3,5)	26,7 (±4)	0,8
Hipertensión arterial	87 (48)	77 (64)	0,01
Diabetes mellitus	96 (53)	73 (61)	0,2
Dislipidemia	80 (44)	50 (42)	0,7
Obesidad	31 (17)	18 (15)	0,7
Tabaquismo	116 (64)	80 (67)	0,8
Diagnóstico			
SICA CEST	93 (52)	53 (44)	0,2
SICA SEST	18 (10)	27 (22)	0,005
Angina inestable	35 (19)	20 (16)	0,6
Angina estable	34 (19)	20 (16)	0,7
Laboratorio			
Ácido úrico (mg/dL) (DE)	5,2 (±1)	8,3 (±1,6)	<0,001
Hba1c (%) (RIQ)	6,2 (5,6-8,5)	6,7 (5,9-8,3)	0,1
Colesterol (mg/dL) (RIQ)	156 (127-188)	154 (123-196)	0,8
Triglicéridos (mg/dL) (RIQ)	130 (97-185)	134 (96-168)	0,8

DE: desviación estándar; Hba1c: hemoglobina glicosilada; RIQ: rango intercuartílico; SICA CEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SICA SEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

enfermedad trivascular, así como de la descendente anterior, circunfleja y coronaria derecha. Otro hallazgo relevante fue que tenían mayor puntaje del SYNTAX I los pacientes con hiperuricemia.

Se determinó la asociación de diferentes parámetros clínicos con la presencia de lesiones coronarias complejas

(*tabla 3*) mediante análisis univariado y multivariado; se documentó en el análisis univariado que la hiperuricemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial y la edad >65 años se asociaban a la presencia de lesiones coronarias complejas; sin embargo, en el análisis multivariado solo la hiperuricemia y la diabetes mellitus

**Tabla 2**  
Lesiones angiográficas

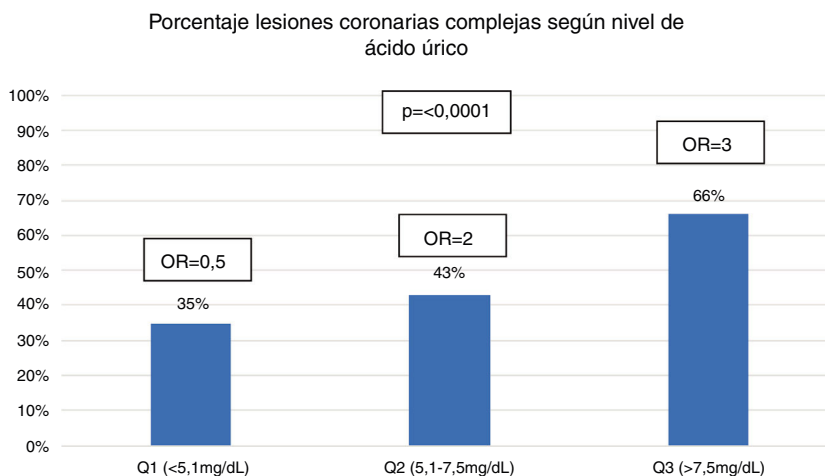
	Normal n (%)	Hiperuricemia asintomática n (%)	P
Lesiones coronarias complejas	64 (35)	77 (64)	<0,0001
Tronco coronario izquierdo	21 (12)	32 (27)	0,001
Enfermedad trivascular	57 (32)	71 (59)	<0,0001
Descendente anterior	130 (72)	100 (83)	0,04
Circunfleja	91 (51)	88 (73)	0,0001
Coronaria derecha	110 (61)	89 (74)	0,03
SYNTAX I score (DE)	17 (±12)	27 (±14)	<0,001

DE: desviación estándar.

**Tabla 3**  
Asociación lesiones coronarias complejas

	Análisis univariado (OR)	Análisis multivariado (OR)
Hiperuricemia asintomática	3,2 (IC 95% 2-5,2) p ≤ 0,0001	3,4 (IC 95% 2-5,7) p ≤ 0,0001
Diabetes mellitus	2,4 (IC 95% 1,5-3,8) p = 0,0003	2,2 (IC 95% 1,3-3,7) p = 0,001
Hipertensión arterial	2 (IC 95% 1,3-3,2) p = 0,003	1,6 (IC 95% 0,9-2,6) p = 0,08
Dislipidemia	1,1 (IC 95% 0,7-1,7) p = 0,8	
Tabaquismo	0,8 (IC 95% 0,5-1,3) p = 0,3	
Obesidad	1,6 (IC 95% 0,9-3) p = 0,1	
Edad >65 años	1,8 (IC 95% 1,1-2,8) p = 0,01	1,4 (IC 95% 0,8-2,3) p = 0,2

OR: odds ratio.



**Figura 2.** Porcentaje de lesiones coronarias complejas según el nivel de ácido úrico.

se asociaron independientemente con las lesiones coronarias complejas.

Al dividir en 3 grupos los niveles de ácido úrico (Q1 = ácido úrico < 5,1 mg/dL; Q2 = ácido úrico 5,1-7,5 mg/dL y Q3 = ácido úrico > 7,5 mg/dL) se encontró que la proporción de pacientes con lesiones coronarias complejas aumentaba conforme era mayor el nivel de ácido úrico (Q1 35%; Q2 43% y Q3 66%; p ≤ 0,0001). Además, se encontró que la probabilidad de presentar lesiones coronarias complejas también aumentaba conforme lo hacía el nivel de ácido úrico (Q1 = 0,5; IC 95% 0,3-1; p = 0,06), (Q2 = 2; IC 95% 1,1-3,4; p = 0,01) y (Q3 = 3; IC 95% 1,8-5; p ≤ 0,0001) (fig. 2).

## Discusión

En el estudio se encontró una prevalencia de hiperuricemia asintomática del 40% de los pacientes que ingresan con cardiopatía isquémica, la cual fue mayor a la reportada por López-Pineda et al.<sup>12</sup>, quienes describieron una prevalencia del 34,4% en un estudio en pacientes con síndrome coronario agudo.

Hay otros estudios anteriores con tomografía computada para documentar las lesiones coronarias. Como el realizado por Kaya et al.<sup>13</sup>, quienes demostraron, en un estudio con 982 pacientes, que los pacientes con hiperuricemia presentaban mayor severidad

de lesiones coronarias. Krishnan et al.<sup>8</sup>, en un estudio con 2.498 pacientes, encontraron que los pacientes con hiperuricemia también tenían mayor prevalencia y severidad de lesiones coronarias; además encontraron que cada unidad de incremento de niveles de ácido úrico aumentaba en un 22% el score de Agatston. Hyunwook et al.<sup>2</sup> reportaron similares resultados, en un estudio con 4.188 pacientes, en el que además se hizo análisis de subgrupos, y encontraron que el género masculino, de mayor edad, sin sobrepeso y sin otras enfermedades concomitantes tenían mayor asociación con lesiones coronarias.

Además, se ha reportado literatura en la que se utiliza la angiografía coronaria en busca de lesiones coronarias. Sai et al.<sup>14</sup> demostraron que, en pacientes menores de 35 años, la hiperuricemia asintomática fue un factor independiente de riesgo para la severidad de lesiones coronarias; incluso, vieron que quedó solo por debajo de la diabetes mellitus en este grupo de pacientes. Zhang et al.<sup>15</sup> estudiaron a 607 mujeres premenopáusicas y documentaron que las pacientes con hiperuricemia tenían mayor proporción de enfermedad coronaria trivascular. Dai et al.<sup>16</sup> reportaron que los pacientes menores de 45 años y nivel de ácido úrico >8 mg/dL era predictor de presentar enfermedad trivascular. Tasic et al.<sup>17</sup> documentaron que existía correlación entre el nivel de ácido úrico y las lesiones coronarias de 2 y 3 vasos;

sin embargo, en el análisis multivariado se perdía esta asociación.

Nuestros resultados son similares a los encontrados en la literatura descrita previamente. Documentamos que los pacientes con hiperuricemia asintomática presentaban mayor porcentaje de lesiones coronarias complejas, además de cada una de las arterias coronarias, así como también mayor severidad de las lesiones coronarias por el SYNTAX I. Asimismo, había mayor asociación con la presencia de lesiones coronarias complejas, incluso superior a diabetes mellitus, a diferencia de lo reportado por Sai et al.<sup>14</sup>. También se encontró que el porcentaje y asociación con lesiones coronarias complejas aumentaba conforme lo hacía el nivel de ácido úrico.

Además de los estudios en arterias coronarias, se han reportado múltiples estudios en los que la presencia de hiperuricemia se ha asociado a mayor morbimortalidad cardiovascular.<sup>18-20</sup> Incluso se ha reportado que, por cada 1 mg/dL de elevación por arriba del valor normal de ácido úrico, aumenta la mortalidad cardiovascular del 12 al 40%.<sup>3,10,13,21</sup> En pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST también se ha encontrado mayor mortalidad en los pacientes con hiperuricemia.<sup>12,22</sup>

Debido a la evidencia de la asociación de hiperuricemia con enfermedad cardiovascular, se han realizado diversos estudios prospectivos y retrospectivos para ver si dar tratamiento a los pacientes con hiperuricemia asintomática disminuía la tasa de eventos cardiovasculares, con resultados conflictivos.<sup>6,23</sup> Se ha descrito que el uso de alopurinol podría asociarse con la reducción de eventos cardiovasculares.<sup>24,25</sup>

Los resultados encontrados en el estudio nos alientan a emprender más estudios prospectivos en los que se busque específicamente el efecto del tratamiento de la hiperuricemia asintomática en la progresión de las lesiones coronarias, para valorar si hay posibilidad de estabilizar o incluso reducir las lesiones encontradas en las arterias coronarias.

Dentro de las limitaciones del estudio, señalamos que es un estudio unicéntrico, con un tamaño de muestra discreto, retrospectivo. Entre sus fortalezas, que existen pocos estudios realizados en Latinoamérica que hayan demostrado la asociación de hiperuricemia asintomática con enfermedad arterial coronaria. Los resultados encontrados nos obligan a monitorizar siempre el nivel de ácido úrico, sobre todo en aquellos pacientes con cardiopatía preexistente, así como en los pacientes portadores de otras enfermedades concomitantes. Resulta atractivo realizar más ensayos clínicos en los que se busque directamente la relación de tratar los pacientes con hiperuricemia asintomática para disminuir la tasa de eventos cardiovasculares.

## Conclusión

Los pacientes con hiperuricemia asintomática tienen mayor riesgo de presentar lesiones coronarias complejas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Braga F, Pasqualetti S, Ferraro S, Panteghini M. Hyperuricemia as risk factor for coronary heart disease incidence and mortality in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 2016;54:7–15.
- Kim H, Kim S, Choi AR, Kim S, Choi HY, Kim HJ, et al. Asymptomatic hyperuricemia is independently associated with coronary artery calcification in the absence of overt coronary artery disease: A single-center cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e6565.
- Grassi D, Ferri L, Desideri G, Di Giosia P, Cheli P, Del Pinto R, et al. Chronic hyperuricemia uric acid deposit and cardiovascular risk. *Curr Pharm Des*. 2013;19:2432–8.
- Perez-Ruiz F, Becker MA. Inflammation: A possible mechanism for a causative role of hyperuricemia/gout in cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(sup2):9–14.
- Brodov Y, Behar S, Boyko V, Chouraki P. Effect of the metabolic syndrome and hyperuricemia on outcome in patients with coronary artery disease (from the Bezafibrate Infarction Prevention Study). *Am J Cardiol*. 2010;106:17–20.
- Borghì C, Verardi FM, Pareo I, Bentivenga C, Cicero AF. Hyperuricemia and cardiovascular disease risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12:1219–25.
- Mercuro G, Vitale C, Cerquetani E, Zoncu S, Deidda M, Fini M, et al. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2004;94:932–5.
- Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, Dabbous O. Hyperuricemia and the risk for sub-clinical coronary atherosclerosis - data from a prospective observational cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R66.
- Song X, Wang Y, Hou X, Che K, Wang R, Liu Y, et al. Association between hyperuricemia and clinical adverse outcomes after percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;201:658–62.
- Li M, Hu X, Fan Y, Li K, Zhang X, Hou W, et al. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;27:19520.
- Wu J, Lei G, Wang X, Tang Y, Cheng H, Jian G, et al. Asymptomatic hyperuricemia and coronary artery disease in elderly patients without comorbidities. *Oncotarget*. 2017;8:80688–99.
- Lopez-Pineda A, Cordero A, Carratala-Munuera C, Orozco-Beltran D, Quesada JA, Bertomeu-Gonzalez V, et al. Hyperuricemia as a prognostic factor after acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2018;269:229–35.
- Kaya EB, Yorgun H, Canpolat U, Hazirolan T, Sunman H, et al. Serum uric acid levels predict the severity and morphology of coronary atherosclerosis detected by multidetector computed tomography. *Atherosclerosis*. 2010;213:178–83.
- Lv S, Liu W, Zhou Y, Liu Y, Shi D, Zhao Y, et al. Hyperuricemia and severity of coronary artery disease: An observational study in adults 35 years of age and younger with acute coronary syndrome. *Cardiol J*. 2018, 10.5603/CJ.a2018.0022.
- Zhang J, He L, Cao S, Yang Q, Yang S, Zhou Y. Association of serum uric acid and coronary artery disease in premenopausal women. *PLOS ONE*. 2014;9:e106130.
- Dai X-M, Wei L, Ma L-L, Chen H-Y, Zhang Z-J, Ji Z-F, et al. Serum uric acid and its relationship with cardiovascular risk profile in Chinese patients with early-onset coronary artery disease. *Clin Rheumatol*. 2015;34:1605–11.
- Tasić I, Kostić S, Stojanović NM, Skakić V, Cvetković J, Djordjević A, et al. Significance of asymptomatic hyperuricemia in patients after coronary events. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018;78:312–7.
- Capuano V, Marchese F, Capuano R, Torre S, Iannone AG, Capuano E, et al. Hyperuricemia as an independent risk factor for major cardiovascular events: A 10-year cohort study from Southern Italy. *J Cardiovasc Med*. 2017;18:159–64.
- Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2010;62:170–80.
- Karim B, Nasution SA, Wijaya IP, Harimurti K. Hyperuricemia as a risk factors of major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome: A retrospective cohort study. *Acta Med Indones*. 2015;47:6.
- Zuo T, Liu X, Jiang L, Mao S, Yin X, Guo L. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:207.
- Mora-Ramírez M, Estevez-García IO, Irigoyen-Camacho ME, Bojalil R, González-Pacheco H, Amezcua-Guerra LM. Hyperuricemia on admission predicts short-term mortality due to myocardial infarction in a population with high prevalence of cardiovascular risk factors. *Rev Investig Clin*. 2017;69:247–53.
- Vinik O, Wechalekar MD, Falzon L, Buchbinder R, van der Heijde DM, Bombardier C. Treatment of asymptomatic hyperuricemia for the prevention of gouty arthritis renal disease, and cardiovascular events: A systematic literature review. 2014;92:70–4.
- Guedes M, Esperança A, Pereira AC, Rego C. What is the effect on cardiovascular events of reducing hyperuricemia with allopurinol? An evidence-based review. *Rev Port Cardiol*. 2014;33:727–32.
- Abeles AM. Hyperuricemia, gout, and cardiovascular disease: An update. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17:13.