



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "DR. IGNACIO CHÁVEZ"**

**VALOR PRONÓSTICO DE LOS NIVELES SÉRICOS DE ACIDO ÚRICO,
DESPUÉS DE UN SÍNDROME CORONARIO AGUDO.**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:
DRA. MARÍA GUADALUPE MARTÍNEZ BELTRÁN.**

**DIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA
DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO**

**ASESOR
DR. HÉCTOR GONZÁLEZ PACHECO.**





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

MEXICO, D.F AGOSTO DE 2007

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “DR. IGNACIO CHÁVEZ”**



**VALOR PRONÓSTICO DE LOS NIVELES SÉRICOS DE ACIDO ÚRICO,
DESPUÉS DE UN SINDROME CORONARIO AGUDO.**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

PRESENTA

DRA. MARÍA GUADALUPE MARTÍNEZ BELTRÁN.

MÉXICO D.F. AGOSTO DE 2007

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “DR. IGNACIO CHÁVEZ”

**VALOR PRONÒSTICO DE LOS NIVELES SÈRICOS DE ACIDO ÒRICO,
DESPUÈS DE UN SINDROME CORONARIO AGUDO .**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA

DRA. MARÌA GUADALUPE MARTÌNEZ BELTRÀN.

DIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA

DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO

ASESOR DE TESIS
DR. HÈCTOR GONZÀLEZ PACHECO.

DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO
DIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA

DR. HÈCTOR GONZÀLEZ PACHECO.
ASESOR DE TESIS

Agradecimientos.

A dios y a mis padres por haberme dado la vida.

A mi familia, principalmente a mis hermanos y sobrinos por su cariño, apoyo y comprensión.

En especial a mi hermano Arnulfo por haber sido un padre para nosotros y un ejemplo a seguir.

A mis amigos: Tania, Ajax, Paty y Máximo por su amistad.

Quiero agradecer a todos los doctores de este Instituto por la enseñanza que nos proporcionan ya que sin sus conocimientos y experiencia no sería posible un conocimiento más amplio de la cardiología.

En especial al Dr. Guadalajara por los conocimientos transmitidos, el tiempo que nos dedico a la enseñanza y la oportunidad que nos da de realizar la especialidad en este Instituto.

A todos los enfermos por el gran arsenal de conocimientos que nos dan.

A la Dra. Gabriela Meléndez Ramírez, por su amistad, apoyo y tiempo dedicado en la realización de esta tesis.

A los doctores Héctor González Pacheco, Jorge Fregoso Padilla, Arturo Méndez Ortiz y Ana Julia Botello por participar en esta tesis.

INDICE

	Página
A. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	
I. Justificación del Estudio	1
II. Antecedentes del Problema.....	2
B. MARCO TEORICO.	
I. Síndrome coronario agudo.....	3-4
II. Función endotelial.....	5-7
III. Disfunción endotelial e hiperuricemia.....	8-9
IV. Hiperuricemia y enfermedad cardiovascular.....	10-12
V. Hiperuricemia y síndrome coronario agudo.....	13-16
VI. Efecto de la intervención farmacológica.....	17
C. OBJETIVOS.....	18
D. DISEÑO METODOLOGICO.....	19
1. Tipo de Investigación.....	19
2. Material y métodos.....	19
3. Selección de la muestra	20
4. Hipótesis.....	21
5. Criterios de inclusión.....	21
6. Criterios de exclusión.....	21
7. Variables.....	22
8. Análisis estadístico e interpretación de los datos.....	23
E. RECURSOS	24
F. RESULTADOS	25-36
G. DISCUSION.....	37-38
H. CONCLUSIONES.....	39
BIBLIOGRAFIA.....	40-42

A.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

I. Justificación del estudio:

La hiperuricemia es un desorden metabólico, que esta asociado a otros factores de riesgo cardiovascular, el impacto que tiene en la actualidad a través de los estudios realizados a nivel experimental y recientemente en humanos es en cuanto al papel que desempeña en la función endotelial; que como es conocido es el punto de partida para el desarrollo de la aterosclerosis progresiva, la cual esta presente en varias enfermedades con alto riesgo cardiovascular, tal como la diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia renal crónica, dislipidemia e hipertensión arterial.

Es importante reconocer la fisiopatología de cada uno de los factores de riesgo cardiovascular presentes en cada uno de los pacientes, debido a que su conocimiento nos permitirá actuar en forma temprana y en determinadas circunstancias cambiar la historia natural de la enfermedad.

En este caso al hablar de hiperuricemia, involucra desde el aspecto microscópico de la célula, por la importante función que desempeña el endotelio vascular, para mantener la homeostasis. Debemos reconocer que gracias a la liberación de mediadores vasodilatadores (recalcando al oxido nítrico principalmente), la bradicina y prostaciclina por mencionar algunos; en su contraparte aquellos que propician la trombosis (tromboxano y endotelina), los cuales conservan un equilibrio dinámico para mantener la integridad celular.

Actualmente la disfunción endotelial es un tema continuo de investigación, debido a que se han realizado diversos estudios teniendo como objetivo actuar precisamente en los mecanismos involucrados en esta, principalmente para una acción terapéutica.

Las cifras elevadas de acido ùrico, propician disfunción endotelial, a través de favorecer un estado de estrés oxidativo, debido a que la formación de este por la enzima xantina oxidasa, también origina especies reactivas de oxígeno tales como el anión superóxido, radical hidroxil y peróxido de hidrogeno.

Por otra parte también el ácido úrico favorece la agregación plaquetaria y un estado proinflamatorio.

Al analizar al enfermo con cardiopatía isquémica, quien se presenta con un evento coronario agudo (infarto agudo del miocardio con elevación y sin elevación del segmento ST) como es conocido se favorece un estado inflamatorio, además de elevación de marcadores de daño celular y si a esto agregamos que además se presentan con hiperuricemia; la cual propicia disfunción endotelial, podremos entender la importancia de investigar si los niveles séricos elevados de ácido úrico tienen un valor pronóstico, para el desarrollo de eventos coronarios mayores (angina, infarto y muerte por enfermedad coronaria), cuando ya se ha presentado un evento agudo cardiovascular.

De los diferentes estudios realizados, inicialmente los retrospectivos y en algunos más recientes los prospectivos, no han aclarado realmente si la hiperuricemia podría ser un factor independiente de predecir futuros eventos coronarios.

De esto destaca el objetivo de realizar esta investigación, en enfermos con cardiopatía isquémica, que además presentan otros factores de riesgo cardiovascular, se analizan cada una de las variables en forma prospectiva, para determinar si la hiperuricemia influye negativamente para presentar un evento adverso coronario (angina, infarto y muerte por cardiopatía isquémica), lo que permitirá tener un beneficio al detectar aquellos que tienen un mayor riesgo de presentar un evento isquémico agudo, y por lo tanto ayudara a prevenir muchas de las complicaciones observadas en esta población.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Los niveles séricos de ácido úrico elevados, tienen relación con la aparición de futuros eventos coronarios (angina, infarto del miocardio y muerte por enfermedad coronaria, después de haber presentado un síndrome coronario agudo)?

B.- MARCO TEORICO.

I.-SINDROMES CORONARIOS AGUDOS.

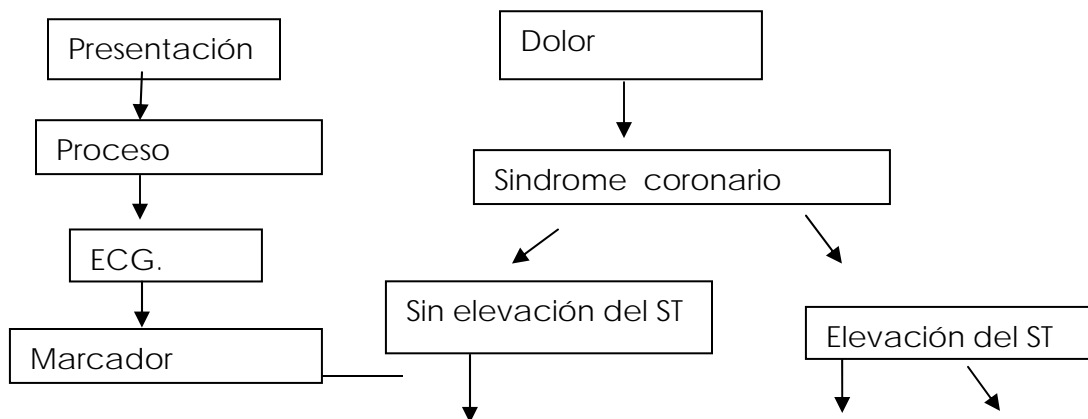
Definición.

Los síndromes coronarios agudos (SICA), los cuales incluyen: el infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST y aquellos sin elevación del segmento ST (angina inestable e infarto agudo del miocardio sin elevación del ST), se originan por ruptura de la placa aterosclerótica por lo general con trombosis coronaria¹.

Estos síndromes generalmente representan complicaciones agudas de una enfermedad aterosclerótica crónica de las arterias coronarias. La acumulación progresiva de sustancias inflamatorias y lípidos a través del tiempo pueden conducir a erosión de la intima o ruptura de las placas ricas en lípidos. Ambos eventos son altamente trombogénicos, al igual que la formación de un coágulo sanguíneo.

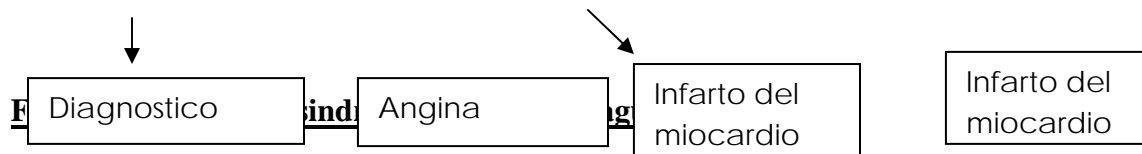
El trombo puede producir reducción aguda en la luz del vaso, resultando en el inicio súbito o progresivo de angina; así como también ocasionar un infarto agudo del miocardio, debido a oclusión total y aguda del vaso.²

Por lo tanto el diagnóstico de los SICA, está basado en interrogatorio, exámenes de laboratorio y hallazgos electrocardiográficos.



¹ RENTROP P. Thrombi in acute coronary syndromes. Circulation. 2000; 101: 1619-1626.

² RON JP, Mehta S, Yusuf S. Acute coronary syndromes without ST segment elevation. BMJ. 2007;334: 1265-9.



Placa aterosclerótica.

La composición de la placa aterosclerótica, esta formada principalmente por tejido fibroso de densidad y celularidad variable con un trombo superpuesto. El calcio, las células espumosas cargadas de lípidos, forman cada uno del 5-10% de la superficie restante. El análisis histológico de estas lesiones revela con frecuencia la rotura o erosión de la placa.³

Sin embargo en la evolución natural de las placas ateroscleróticas, sobre todo las cargadas de lípidos, puede producirse una transición brusca y catastrófica, caracterizada por rotura de la placa, tras lo cual se produce una exposición a sustancias que favorecen la activación y agregación plaquetaria, generación de trombina y finalmente la formación de un trombo. El trombo resultante interrumpe el flujo sanguíneo y produce un desequilibrio entre el suministro y demanda de oxígeno y si esta alteración es intensa y persistente, surge la necrosis miocárdica.

En el infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST, las placas ateroscleróticas asociadas a trombosis y oclusión total, localizadas en vasos relacionados con el infarto, son por lo general más complejas e irregulares.⁴

El diagnóstico clínico precisa una evaluación integral de la anamnesis, con cierta combinación de pruebas indirectas de necrosis miocárdica con métodos bioquímicos y electrocardiográficos.

En cuanto a los síndromes coronarios sin elevación del segmento ST, la definición de angina inestable esta fundamentada principalmente en la presentación clínica, esto es una angina de pecho (o un equivalente de molestia isquémica) con al menos una de tres

³ .-BRAUNWALD. Tratado de Cardiología. 7a. edición Vol 2. Pag: 1143-1145.

⁴ LIBBY P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation. 2001;104: 365.

características: presentación en reposo o con mínimo esfuerzo, duración de al menos 20 minutos, aparición reciente (hace menos de 1 mes), muestra un patrón progresivo en intensidad, frecuencia o duración. Algunos pacientes con este patrón de dolor isquémico, especialmente aquellos con dolor prolongado en reposo, muestran signos de necrosis miocárdica en función de los marcadores cardíacos séricos (CPK, fracción MB, troponina T o I o ambas) y por lo tanto muestran un infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST.⁵

El concepto de los síndromes coronarios agudos, organizado alrededor de un sustrato fisiopatológico común, es un marco útil para el desarrollo de estrategias terapéuticas.

Los pacientes con elevación del segmento ST son candidatos a reperfusión (bien farmacológica o con catéter) para restablecer el flujo en la arteria epicárdica relacionada con el infarto. En aquellos pacientes sin elevación del segmento ST no son candidatos a reperfusión farmacológica, pero deben recibir tratamiento con terapia anti-isquémica, seguida con frecuencia de intervención coronaria ya sea intervencionista o quirúrgica.

II.- FUNCIÓN ENDOTELIAL.

El endotelio es el órgano más grande del organismo humano, el cual regula la función vasomotora, interviene en procesos inflamatorios, para mantener la homeostasis. Entre las sustancias vasodilatadoras que produce este, se encuentra el óxido nítrico (ON), prostaglandinas, diferentes factores hiperpolarizantes derivados del endotelio y el péptido natriurético tipo C.⁶ Las sustancias vasoconstrictoras incluyen: Endotelina -1, angiotensina II, tromboxano A2 y especies reactivas del oxígeno. Los moduladores inflamatorios incluyen nuevamente el ON, moléculas de adhesión intercelular (VCAM1),

⁵ BRAUNWALD E, Antman EM, Beasley JW, et al: ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2002;106: 1893.

⁶ GUADALAJARA J.F. Cardiología. Méndez Editores. 6ª. Edition. 2006. Pag.767-769.

E-selectina y factor κ B. La modulación de la homeostasis incluye la liberación del activador del plasminogeno, inhibidor del factor tisular, factor de Von Willebrand, prostaciclina, tromboxano A₂, inhibidor del activador del plasminogeno y finalmente el propio plasminogeno. Otras de las funciones del endotelio es contribuir a la mitogénesis, angiogénesis y permeabilidad vascular.⁷

En resumen los factores liberados por el endotelio que regulan la vasoconstricción, también influyen en la progresión de la aterosclerosis, el desarrollo de la hipertrofia vascular y la presencia de inflamación.⁸

Por lo tanto la función normal del endotelio esta caracterizada en mantener un balance dinámico entre el ON y otros agentes oxidantes, incluyendo el anión superóxido y el peróxido de hidrogeno.

Esto explica cuando la disfunción endotelial esta presente, predomina la vasoconstricción, al mismo tiempo que existe un estado de estrés oxidativo ; en donde las especies reactivas del oxigeno, las cuales incluyen el anión superóxido , radicales hidroxil, el peróxido de hidrogeno, peroxinitrito y el ácido hipocloroso, todos los cuales conllevan a daño endotelial progresivo que culmina en la muerte celular.⁹

Algunas condiciones patológicas incluyendo la aterosclerosis, hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión, tabaquismo y la edad, están caracterizadas por alteraciones en la vasodilatación dependiente del endotelio. La causa de esta alteración es multifactorial.¹⁰

⁷ ENDERMANN DH, Schiffrin E. Endothelial dysfunction. J Am Soc Nephrol. 2004; 15: 1983-1992.

⁸ HARRISON DG, Cai H. Endothelial control of vasomotion and nitric oxide production. Cardiol Clin .2003; 21: 289-302.

⁹ HALCOX JP, Schenke WH, Zalos G. et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. Circulation. 2002; 106: 653-658.

¹⁰ JOSHUA F, Baker, Eswar et al. Serum uric acid cardiovascular disease: Recent developments, and where do they leave us?. Am J of Medicine. 2005; 118: 816-826.

III.- ACIDO URICO.

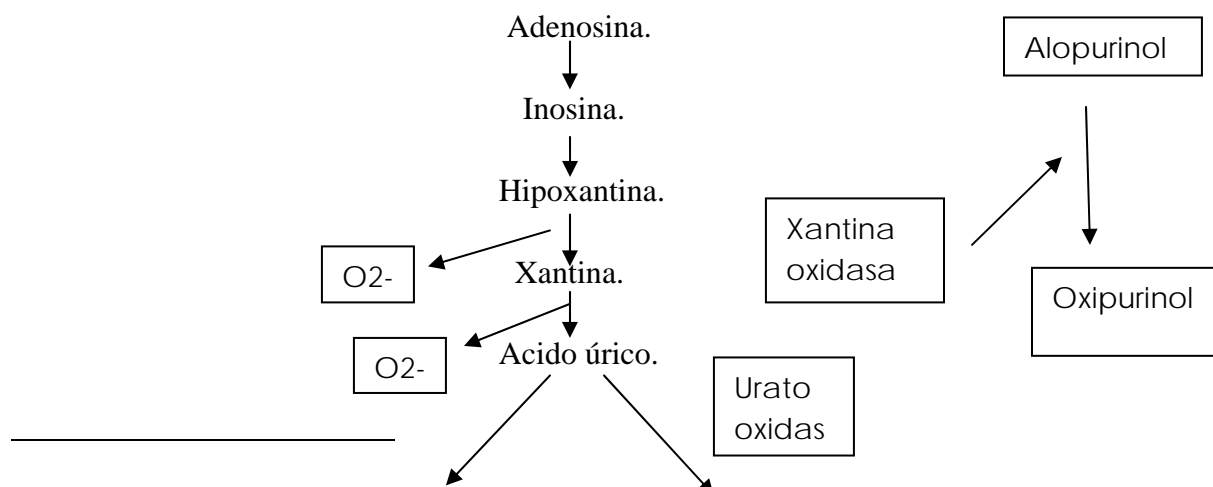
El ácido úrico es producto del metabolismo de las purinas, el cual es degradado a nivel hepático por las enzimas (oxidasa de urato) y excretado por el riñón. Alrededor del 90% del AU filtrado es reabsorbido del túbulo proximal, el cual activa la secreción bajo el túbulo distal por la ATP asa dependiente de un mecanismo que contribuye a la eliminación general. ¹¹

Después de la filtración, el ácido úrico es sometido a 2 procesos: Reabsorción y secreción.

Una disminución en la filtración glomerular, incrementa los niveles séricos de ácido úrico, aunque un significativo incremento en la excreción gastrointestinal tiende a ocurrir. Sin embargo la hiperuricemia también podría resultar de un aumento en la reabsorción tubular.

Aniones orgánicos tal como el lactato disminuye la secreción de urato por competición a través de su transportador., algunas sustancias incluyendo el probenecid tienen efectos opuestos. ¹²

METABOLISMO DE LAS PURINAS.



¹¹JOSHUA M, Hare, Richard J, Johnson. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure. Insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. Circulation.2003; 107: 1951:1953.

¹² NIETO FJ. IribarrenC, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis?. Atherosclerosis. 2000; 148: 131-139.

Excreción

Absorción.

La hiperuricemia es definida como mayor de 6.5 o 7.0 mg/dl en el hombre y mayor de 6.0 mg/dl en la mujer.

Los niveles séricos de ácido úrico varían significativamente en los humanos como resultado de factores que incrementan su generación (tal como una dieta alta en purinas o proteínas, consumo de alcohol, aquellas condiciones con recambio celular continuo o defectos enzimáticos en el metabolismo de las purinas) o bien disminución en la excreción.

Es importante destacar el papel que tiene la hiperuricemia con la función endotelial, metabolismo oxidativo, agregación plaquetaria y algunos mediadores inflamatorios.¹³

IV.-IMPACTO DEL ACIDO URICO SOBRE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL.

En cuando a la importancia de la hiperuricemia en la disfunción endotelial, cabe mencionar la importancia de la enzima xantina oxidasa (XO), la cual cataliza la degradación de hipoxantina a ácido úrico, al mismo tiempo que se acompaña de la generación de productos oxidativos, incluyendo radicales hidroxil, peróxido de hidrogeno y anión superóxido, que condicionan un estado de estrés oxidativo continuo, que conlleva a daño celular progresivo.

Otra participación de esta enzima por ejemplo, se ha visto que en la hipercolesterolemia, promueve la producción del anión superóxido.

Existe evidencia que implica a la XO en la patogénesis de la disfunción endotelial, la cual es derivada de la inhibición experimental de la enzima con el alopurinol.¹⁴

¹³ HINK HU, Santanam N, Dikalov S, Mc Cann L, et al. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 1402-1408.

¹⁴ Op. Cit Enderman...

Recientemente Hink et al. Reportaron que el AU también ayudaría en prevenir la degradación de la superóxido dismutasa (SOD) extracelular, una enzima crítica en mantener la función endotelial y vascular.

La eliminación del anión superóxido por la SOD, ayuda a mantener niveles de óxido nítrico (ON) y de esta forma conservar la función endotelial.

El incremento del AU sérico en sujetos con enfermedad cardiovascular, podría sin embargo reflejar un mecanismo compensador, que acontece con el estrés oxidativo que ocurre en estas condiciones. Sin embargo no hay realmente una explicación, del mal resultado que se observa cuando la hiperuricemia esta presente, en estos pacientes.

Una de la explicaciones es que existe una reducción en la biodisponibilidad del óxido nítrico, el cual como es conocido es un importante vasodilatador; al perder su función propiciaría un paso temprano en el desarrollo de aterosclerosis.

Por lo cual la disfunción endotelial, en la cual existe deterioro en la vasodilatación dependiente del endotelio, (es decir cuando el ON no se libera en respuesta a acetilcolina), así como también propicia un estado proinflamatorio y protrombotico, contribuye a la generación local de oxidantes, elevación de citocinas circulantes los cuales son factores comunes en pacientes con enfermedad cardiovascular.

El AU podría contribuir a la disfunción endotelial. Waring et al tiene reportado que la infusión de AU en humanos sanos, resulto en deterioro de la vasodilatación inducida por la acetilcolina, de la misma forma deterioro de la liberación de ON endotelial.¹⁵

La observación que la xantina oxidasa genera residuos con propiedades oxidantes y que el ácido úrico esta presente en un escenario de isquemia tisular, potencialmente explica

¹⁵ WARING WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. Br J Clin Pharmacol. 2000; 49: 511.

como este último está asociado con disfunción endotelial y estrés oxidativo en condiciones tales como insuficiencia cardíaca y diabetes.¹⁶

Así mismo la hiperuricemia está asociada con la activación de plaquetas circulantes, las cuales también podrían reflejar disfunción endotelial.

Aunque el efecto benéfico se correlaciona con la disminución del AU en algunos estudios, la mayoría de las autoridades tienen la hipótesis de que esto, es debido a que el alopurinol reduce el estrés oxidativo.

FUNCIÓN DEL ACIDO ÚRICO EN LA PROLIFERACIÓN DE LAS CÉLULAS DEL MUSCULO LISO Y RESPUESTA INFLAMATORIA.

El AU también estimula in vitro la proliferación de células de músculo liso vascular en ratas. Esto ocasiona la formación local de tromboxano, factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF A), e inducción de novo de la ciclooxigenasa.

El AU soluble es proinflamatorio. También estimula a las células mononucleares a producir interleucina 1B, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa.

Otro de los hallazgos del AU encontrado es que promueve la oxidación in vitro de la lipoproteínas de baja densidad (LDL), el cual es paso importante de progresión a la aterosclerosis y este efecto es inhibido por la vitamina C, indicando una importante interacción entre los agentes anti-oxidantes.¹⁷

¹⁶ DOEHNER W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F. et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002; 105: 2619-2624.

¹⁷ KANELIS J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P et al. Uric acid stimulates MCP-1 production in vascular smooth muscle cells via MAPK and COX-2. *Hypertension*. 2003; 41: 1287-1293.

V.- LOS NIVELES SÉRICOS DE ACIDO URICO SE INCREMENTAN EN PACIENTES CON ALGÚN RIESGO CARDIOVASCULAR.

Los estudios epidemiológicos realizados en los últimos 50 años, han analizado la relación entre hiperuricemia y enfermedad cardiovascular, sin embargo no en todos ellos se encontró ser un factor independiente.

Aunque se debe considerar que el AU alto esta presente en la mayoría de los pacientes con obesidad, dislipidemia, edad, menopausia, sedentarismo, consumo de alcohol y el uso de diuréticos. Interviniendo varios mecanismos, para explicar estas asociaciones.¹⁸

El acido úrico esta frecuentemente elevado en sujetos con algún riesgo cardiovascular.

Grupo	Mecanismo
Mujer post-menopáusica	Los estrógenos son uricosuricos
Afroamericanos	Desconocido
Enfermedades renales	La disminución de la filtración glomerular, incrementa los niveles de acido úrico
Diuréticos	La disminución del volumen intravascular, promueve la reabsorción de uratos.
Obesidad/ resistencia a la insulina	La insulina incrementa la reabsorción de sodio y esta en forma similar la de uratos.
Hipertensión	Incrementa la reabsorción y disminuye la excreción.
Consumo de alcohol	Incrementa la generación de urato, disminuye la excreción de urato.

¹⁸ ANDREW J, Maxwell, Kristen A, Bruinsma MS. Uric acid is closely linked to vascular nitric oxide activity. J Am Coll Cardiol. 2001; 38: 1850-8.

Los niveles de ácido úrico son más altos en la mujer post-menopáusica, debido a que el estrógeno es úricosurico.

En sujetos con obesidad, resistencia a la insulina y dislipidemia (síndrome metabólico), la hiperuricemia frecuentemente ocurre debido a que la insulina, estimula la reabsorción de sodio y urato en el túbulo proximal.

La ingesta de alcohol resulta en cifras elevadas de ácido úrico, porque incrementa la generación de urato (incrementa la generación de nucleótido de adenina) y disminuye la excreción.

El ácido úrico también está asociado con hipertensión. Esta presente en 25% de los sujetos hipertensos no tratados, en 50% de aquellos que toman diuréticos y en más del 75% en aquellos que presentan hipertensión maligna. Este incremento en el AU podría ser debido a que la disminución del flujo sanguíneo renal, estimula la reabsorción de urato.

La hipertensión podría resultar en enfermedad microvascular y esta conducir a isquemia del tejido local. En adición a la liberación de lactato el cual bloquea la secreción de urato en el túbulo proximal, y así mismo la isquemia resultante incrementaría la síntesis de urato.¹⁹

Cuando la isquemia está presente el ATP es degradado a adenina y xantina y esta también incrementa la generación de xantina oxidasa. Este incremento en la disponibilidad de xantina y la enzima (xantina oxidasa) resulta en el aumento de la generación de ácido úrico, y también de la formación de especies reactivas de oxígeno.

En pacientes con hipertensión, la concentración elevada de AU está bien asociada con un significativo incremento en el riesgo cardiovascular durante un promedio de seguimiento en de 6.6 años.²⁰

¹⁹ PUIG JG, Ruilope LM. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. *J Hypertens.* 1999;17:869-872.

²⁰ WARING W, Webb DJ, Maxwell S. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. *QJM.* 2000; 93 (11): 707-713.

En aquellos hipertensos con hiperuricemia tienen 3-5 veces incrementado el riesgo de presentar enfermedad coronaria o cerebrovascular, comparados con aquellos sujetos con niveles normales de ácido úrico.²¹

La observación que un nivel elevado de ácido úrico está asociado, con otros factores de riesgo cardiovascular; se podría considerar que este ayudaría a predecir el desarrollo de enfermedad cardiovascular, en la población general, en sujetos con hipertensión y en los que ya tienen una enfermedad cardiovascular presente.

Se ha documentado que las cifras altas de ácido úrico, es altamente predictor de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica y en aquellos diabéticos con enfermedad coronaria previa.²²

En algunos estudios prospectivos, han reportado aparentemente hallazgos conflictivos y en algunos de ellos determinaron una asociación positiva solo entre mujeres. Sin embargo hay que tener en consideración que la interpretación de los datos es complicada por la correlación entre la concentración sérica de ácido úrico, con algunos factores de riesgo coronario (tal como la hipertensión), el uso de medicamentos por ejemplo; diuréticos y condiciones clínicas asociadas con enfermedad coronaria tal como la insuficiencia renal crónica.

VI.-UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DEL ÁCIDO ÚRICO EN PACIENTES QUE PRESENTARON UN INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO.

Respecto a utilidad pronóstica del AU, después de un infarto del miocardio, Kojima et al, investigaron la relación entre este y la clasificación KK (sugestiva de la severidad de la insuficiencia cardíaca) y cuando la hiperuricemia influye en la mortalidad de los pacientes

²¹ ALDERMAN M, Aiyer KJ. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan. *Curren opinion* 2004; 20(3): 369-79.

²² KOJIMA S, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K et al. Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2005; 96 (4): 489-95.

quienes había sufrido de un infarto agudo del miocardio. Concluyeron que el nivel de AU es un adecuado marcador predictor de futuros eventos adversos relacionados con un IAM; y la combinación con la clasificación KK, es buena para predecir mortalidad.²³

Paolo et al en el estudio Gubbio, al analizar la asociación del AU con la incidencia de eventos cardiovasculares, incluyó 2469 sujetos con un promedio de edad 35-74 años, libres de eventos cardiovascular mayores , quienes tenían hiperuricemia, los cuales fueron seguidos durante 6 años. En sus resultados el AU elevado fue independiente y significativamente asociado con riesgo de enfermedad cardiovascular (RR=1.18 con IC 1.00-1.39)²⁴

Otro estudio realizado por Andrew et al, al determinar el mecanismo por el cual el AU alto estaba asociado con enfermedad cardiovascular, considerando la actividad del oxido nítrico, concluyeron que existía deterioro de este a nivel vascular.

Hiperuricemia como marcador pronóstico de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular pre-existente.

Estudio	Correlación univariable, con eventos.	Predictor independiente en análisis multivariable.
Coronary Drug Project Research Group, 1976	Si	No
French Canadian Study	No	No se realize

²³ PUDDU PE, Lanti M, Menotti A, Mancini A, et al. Serum uric acid for short-term prediction of cardiovascular disease incidence in the Gubbio population study. Acta Cardiol. 2001; 56 (4): 243-251.

²⁴ WANNAMETHEE SG, Shaper AG, Whincup P. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. Heart. 1997; 78: 147-153.

1973		
Atherogene Study, 2002	Si	Si
The Heart Institute of Spokane, 2002	Si	Si

Por otra parte Wannamethee, et al; al evaluar a través de un estudio prospectivo, la relación entre hiperuricemia y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, encontraron que esto depende de la presencia de infarto del miocardio pre-existente y todas aquellas condiciones que predisponen a la aterosclerosis.

El estudio Framingham, al examinar la relación entre los niveles de ácido úrico y la incidencia de enfermedad coronaria, muerte por cardiopatía isquémica y mortalidad global. Durante el seguimiento fueron 117,376 personas-año, se obtuvieron 617 eventos coronarios, 429 muertes por cardiopatía isquémica y 1460 muertes por todas las causas. En los hombres después de ajustar la edad y el nivel alto de AU, no fue asociado con incremento del riesgo de eventos adversos. En la mujer después de ajustar la edad, el ácido úrico, este si fue predictor de enfermedad coronaria ($p=0.002$), muerte por cardiopatía isquémica ($p=0.009$) y mortalidad global ($p=0.03$).

Sin embargo al analizar todos estos factores de riesgo cardiovascular, el AU no estuvo asociado a ningún evento coronario, muerte por cardiopatía isquémica o mortalidad global.²⁵

Algunos estudios, tienen sugerido que el ácido úrico podría ser independiente de los factores confundidores. El análisis multivariable de los datos del estudio MONICA, una cohorte de 1044 sujetos demostró una asociación significativa entre el AU elevado y mortalidad cardiovascular, independientemente del índice de masa corporal, colesterol sérico, hipertensión, uso de diuréticos, consumo de alcohol y tabaquismo. Comparando los

²⁵ CULLETON BF, Larson M, Kannel W, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. Ann Intern Med. 1999;131: 7-13.

individuos dentro del cuartil alto de AU (>373 $\mu\text{mol/l}$) vs aquellos en el cuartil bajo (<319 $\mu\text{mol/l}$) tenían un riesgo de infarto del miocardio de 1.7 (IC 95% 0.8-3.3) y riesgo de muerte de 2.2 (IC 95% 1.0-4.8).²⁶

El estudio prospectivo de Gothenburg de 1462 mujeres de edad 38 a 60 años, se encontró una relación significativa entre la concentración de AU y mortalidad total durante 12 años de seguimiento, el cual fue independiente del índice de masa corporal, lípidos, tabaquismo, presión arterial y edad.²⁷

En contraste con estos resultados, algunos estudios sugieren que la relación entre el AU elevado y riesgo cardiovascular, no persiste después de corregir otros factores de riesgo presentes. El estudio British Regional Heart, el cual incluyó 7688 hombres con una edad promedio 40-59, durante un promedio de 16.8 años, demostró una asociación significativa entre AU elevado y enfermedad coronaria fatal y no fatal. Sin embargo esta relación desaparece después de corregir otros factores de riesgo, particularmente la concentración de colesterol.

La hiperuricemia está frecuentemente, asociada al desarrollo y progresión de enfermedad cardiovascular. En 1980 algunos estudios observacionales, evaluaron esta relación; el análisis multivariable demostró que el AU tenía una asociación independiente con enfermedad cardiovascular.

El estudio NHANES I encontró una relación independiente, pero solo incluyó mujeres.²⁸

²⁶ LIESE AD, Hense HW, Lowel H, Doring A, Tietze M, Keil U. Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort. *World Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. Epidemiology.* 1999; 10: 391-7.

²⁷ LEHTO S, Niskanen L, Ronnemaa T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke.* 1998;29: 635-9.

²⁸ FREEDMAN DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-Up Study. *Am J Epidemiol.* 1995; 141: 637-44.

Algunos pequeños estudios con un seguimiento con periodos de seguimiento corto, no demostró asociación independiente.

El estudio por Aboa Eboule et al, encontró una asociación significativa entre el AU y mortalidad por enfermedad coronaria, especialmente en la mujer.

Con respecto a la hiperuricemia en relación a pacientes con insuficiencia cardiaca, el análisis realizado por Anker et al, el cual incluyó 112 pacientes, como resultados se tenía una alta correlación entre niveles séricos de ácido úrico y todas las causas de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca. Estos datos sugieren que los pacientes con insuficiencia cardiaca e hiperuricemia, podrían tener disfunción endotelial reversible.²⁹

VII.-EFECTO DE LA INTERVENCIÓN FARMACOLOGICA.

Athyros et al and Hoiegggen et al, tienen indirectamente evaluado el papel de la terapia farmacológica para disminuir el AU y este efecto sobre la respuesta cardiovascular, a través del estudio GREEK Atorvastatin and Coronary-heart disease Evaluation (GRACE) and Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) respectivamente.³⁰

El estudio GRACE, originalmente demostró el beneficio en mortalidad y morbilidad cardiovascular al tratar la dislipidemia con atorvastatina. El grupo que recibió el tratamiento tenía 8.2% (0.6 mgs/dl) disminución en los niveles de AU, comparados con 3.3% (0.2 mgs/dl) de aumento en aquellos que no recibieron el medicamento. Estos cambios en el AU se correlacionaban positivamente con eventos coronarios independientemente de otras variables. Una reducción del AU de 60 umol/L fue correlacionado con sig= 0.76 (0.62-0.89).

²⁹ ANKER SD, Doehner W, Rauchhaus M et al. Uric acid and survival in chronic heart failure. Validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. Circulation. 2003; 107: 1991-1997.

³⁰ ATHYROS VG, Elisaf M, Papageorgiou AA, et al. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the GREEK Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. Am J Kidney Dis. 2004; 43 (4): 589-599.

Hoiegggen et al., fue el primero en demostrar que los niveles basales de AU y con tratamiento, se correlacionaban con eventos cardiovasculares, independientemente de otros factores incluyendo la creatinina sérica.³¹

³¹ HOIEGGGEN A, Alderman MH, Kjeldsen SE et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int.* 2004; 65: 1041-1049.

C.- OBJETIVOS.

- **GENERAL.**

Determinar si el nivel sérico de ácido úrico elevado, es marcador pronóstico para presentar un evento coronario mayor (angina, infarto y muerte por enfermedad coronaria), en pacientes con un síndrome coronario agudo.

- **PARTICULAR:**

1.1 Analizar los factores de riesgo presentes en la población de estudio, para determinar si existe una asociación entre los niveles séricos de ácido úrico elevados y la presencia de un evento cardiovascular mayor.

4.-HIPÒTESIS.

- **HIPOTESIS.**

Los niveles séricos de ácido úrico elevados, es un factor pronóstico para la aparición de un nuevo evento coronario mayor (angina, infarto y muerte por enfermedad coronaria) después de un síndrome coronario agudo.

- **HIPOTESIS NULA.**

Los niveles séricos de ácido úrico elevados, no tienen impacto en la frecuencia de los eventos coronarios mayores (angina, infarto y muerte por enfermedad coronaria) después de un síndrome coronario agudo.

2.-MATERIAL Y MÉTODOS.

Este estudio observacional, prospectivo y longitudinal, de una muestra no probabilística de casos consecutivos que incluyó todos los enfermos que acudieron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, durante el periodo de tiempo comprendido del 01-enero al 31 de diciembre del 2006 , en quienes se demostró un síndrome coronario agudo (infarto del miocardio con y sin elevación del segmento ST) en base a las definiciones ya mencionadas en el protocolo y que además cumplieron los criterios de inclusión. En ellos durante las primeras 24 horas se realizó determinación sérica de ácido úrico, expresado en mg/dl .

Las variables demográficas se obtuvieron en base a un cuestionario realizado al enfermo sobre la edad, historia de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, dislipidemia, tabaquismo y enfermedad coronaria previa. En cuanto a la determinación del índice de masa corporal fue el obtenido de la relación del peso sobre la talla en cm².

Con la ayuda de los datos a través del expediente clínico, se obtenía la información de la localización del infarto, tiempo transcurrido del mismo, en aquellos enfermos en quienes se realizaba intervención coronaria percutánea, se documentaba la arteria responsable del infarto, así como si existían otras lesiones coronarias agregadas, y finalmente el flujo TIMI final.

Se utilizó la clasificación de Killip-Kimbal al ingresar al servicio de urgencias, dependiendo de las manifestaciones clínicas de insuficiencia cardiaca, se determina como: I sin insuficiencia cardiaca, II presencia de tercer ruido y/o estertores crepitantes en bases pulmonares. III edema agudo pulmonar y IV choque cardiogénico.

La determinación de la presión arterial fue hecha por personal médico, con un baumanómetro de mercurio, obteniendo la cifra sistólica y diastólica.

Otras determinaciones séricas que se obtuvieron fueron: Colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, glucosa, creatinina, nitrógeno de urea y marcadores séricos de daño miocárdico como CPK, fracción MB y troponina I.

Durante el mismo ingreso a la unidad coronaria, se realizaba un ecocardiograma transtoràcico para determinar la fracciòn de expulsión del ventrículo izquierdo, el cual se efectuó por el método de Simpson.

Se realizaba un seguimiento a estos enfermos, después del egreso hospitalario, a través de la consulta externa y solo en aquellos casos en los cuales no se presentaban se comunicaba por vía telefónica.

3.-SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

Pacientes hombres y mujeres que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN.

5.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Todos aquellos enfermos que acudan al servicio de urgencias en quienes se demuestre el diagnóstico de síndrome coronario agudo (infarto agudo del miocardio con y sin elevación del segmento ST).
- Pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo, a los que se haya realizado determinación sérica de acido úrico dentro de las 24 horas del evento agudo.

6.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo que no cuenten con determinación sérica de acido úrico.

7.- DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Eventos cardiovasculares mayores.

Definición conceptual y operacional: En esta definición se incluye el infarto agudo del miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardiaca y muerte por cardiopatía isquémica.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Dicotómica.

Angina inestable: Cuadro producido por insuficiencia coronaria aguda y grave, que no llega a producir infarto del miocardio y que aparece en forma impredecible durante el reposo.

Infarto agudo del miocardio: Es la máxima expresión de la insuficiencia coronaria y se traduce patológicamente por la existencia de necrosis de una zona del músculo cardíaco, consecutivo a isquemia del mismo. El cuadro clínico es un dolor precordial opresivo, aparece durante el reposo o el esfuerzo, irradia hacia ambos hombros, brazo izquierdo, ambos brazos, maxilar inferior, intenso, de carácter creciente y puede llegar a ser intolerable, con duración mayor de 30 minutos, no cede con el reposo ni con vasodilatadores coronarios, acompañado por manifestaciones de reacción adrenérgica. Hallazgos ECG: Infarto transmural supradesnivel del ST y en el subendocárdico infradesnivel del segmento ST. Laboratorio. Elevación de enzimas cardíacas (CPK, MB, troponinas).

Muerte por enfermedad coronaria.

Hiperuricemia.

Definición conceptual y operacional: Niveles séricos de ácido úrico mayor de 6.5 o 7.0 mg/dl en el hombre y mayor de 6.0 mg/dl en la mujer.

Tipo de Variable: cuantitativa

Escala de medición: Discreta.

8.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS.

Los datos se montarán en una base de datos en formato Excell y el análisis estadístico se efectuara con el paquete estadístico SPSS 13.0 para Windows.

Se realizaron curvas de Kaplan-Meier para el análisis de sobrevida en relación a niveles séricos de ácido úrico y eventos cardiovasculares mayores presentados. Un análisis univariable por la prueba Long Rank y Wilcoxon fue también realizado con esta finalidad.

El análisis de regresión de Cox, para determinar si existe relación entre los factores de riesgo cardiovascular y los niveles de ácido úrico, para predecir el riesgo de un evento coronario mayor (angina, infarto y muerte por cardiopatía isquémica.)

Se calculara además medidas estadísticas para determinación de rangos, promedio, valor máximo, mínimo y porcentaje.

Se aceptará como resultado significativo, cuando el valor del coeficiente de significancia sea menor de 0.05

E.- RECURSOS.

- Materiales : hojas y computadora para recolección de datos, programa SPSS 13.0 para Windows, expediente clínico, electrocardiograma y baumanómetro.
- Humanos : una persona para recolección de datos, personal de laboratorio clínico, y finalmente una tercera para efectuar el análisis estadístico.

F.- RESULTADOS.

Fueron estudiados un total de 291 pacientes, de los cuales 194 estuvieron en el grupo con elevación del segmento ST y 97 sin elevación del ST. El total de hombres fue 215 y mujeres 76. La edad varió entre 21-94 años promedio 59.

El seguimiento en promedio fue de 287 días.

Es de mencionar que 231 no se conocían con antecedentes de cardiopatía isquémica y los 60 restantes eran isquémicos. Dentro de los factores de riesgo cardiovascular, el tabaquismo se encontró en 180 pacientes, la diabetes mellitus en 58 casos, eran hipertensos 140, con dislipidemia 98 e insuficiencia renal crónica 10.

La concentración sérica de ácido úrico promedio 6.65 mgs/dl, mínima 2.7 y máxima de 14.6 mgs/dl.

Los niveles séricos de colesterol máximos 388 mgs/dl y promedio 164 mgs/dl. HDL mínima 15 con promedio 38. LDL máxima de 287 y promedio 100. En cuanto a la concentración de triglicéridos la cifra más elevada fue 696 mgs/dl, con un promedio de 177 mgs/dl. La glucosa sérica máxima 614 mgs/dl, mínima 67 y promedio 142 mgs/dl. La creatinina sérica promedio de 1.2 mgs/dl. Los niveles séricos de enzimas cardíacas CPK máxima 4200, promedio 773. Fracción MB promedio 64.4 y finalmente la troponina I máxima 100, promedio de 15.4.

Respecto a la FEVI la mínima fue 25%, máxima 70% y promedio de 51%.

La mayoría de estos enfermos se encontraron en KK: I-II.

Para el análisis de los eventos coronarios mayores, se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, por un periodo de 6 meses de seguimiento, agrupándose por cuartiles de niveles séricos de ácido úrico: Cuartil 1= <5.15 mgs/dl Cuartil 2: $\geq 5.15 <6.36$. Cuartil 3: $\geq 6.36 <=7.91$ Cuartil 4= ≥ 7.91 . Así como también por grupos dicotómico: Grupo 1= Ácido úrico < 5.15 y ≥ 7.91 . Grupo 2= ≥ 7.91 . El total de los eventos cardiovasculares fueron 30, y se presentaron como sigue: Muerte por enfermedad coronaria 21, angina 4 e infarto 5. Por ambos métodos no se observó significancia estadística, tanto en forma global, así como tampoco al analizarlos por separado con cada uno de ellos.

Por otra parte se realizó agrupamiento de los pacientes con nivel de ácido úrico mayor o igual al percentil 75 (≥ 7.71 mgs/dl) observándose una tendencia, sin ser estadísticamente significativo.

En el análisis de regresión de Cox, en el cual se encontró que el ácido úrico, no fue un predictor de MACE (eventos cardiovasculares mayores) exponencial (B) de 1.08 p= .187

También se realizó un análisis de regresión de Cox, que incluyó factores de riesgo cardiovascular y se encontró que únicamente los niveles séricos de glucosa, fueron un factor predictor de eventos cardiovasculares mayores a los 6 meses, (**sig= 0.16**) en concordancia con esto, la presencia de diabetes mellitus, tuvo una tendencia para predecir estos eventos coronarios. Ninguno de los otros factores analizados tuvo diferencia estadística, incluidos los niveles séricos de ácido úrico.

Tabla 1. Relación de pacientes con síndrome coronario agudo (SICA).

Pacientes con SICA	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje validado	Porcentaje acumulado
Sin elevación	97	33.3	33.3	33.3
Con elevación	194	66.7	66.7	100.0
Total	291	100.0	100.0	

GRAFICA 1. Número de pacientes con síndrome coronario agudo (con elevación y sin elevación del segmento ST).

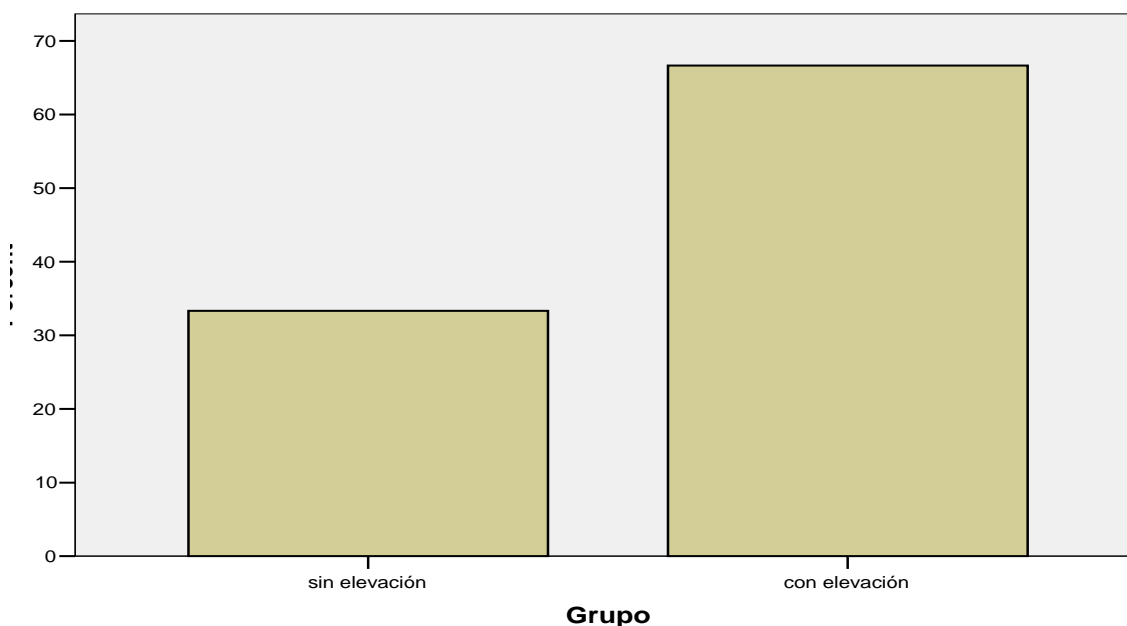


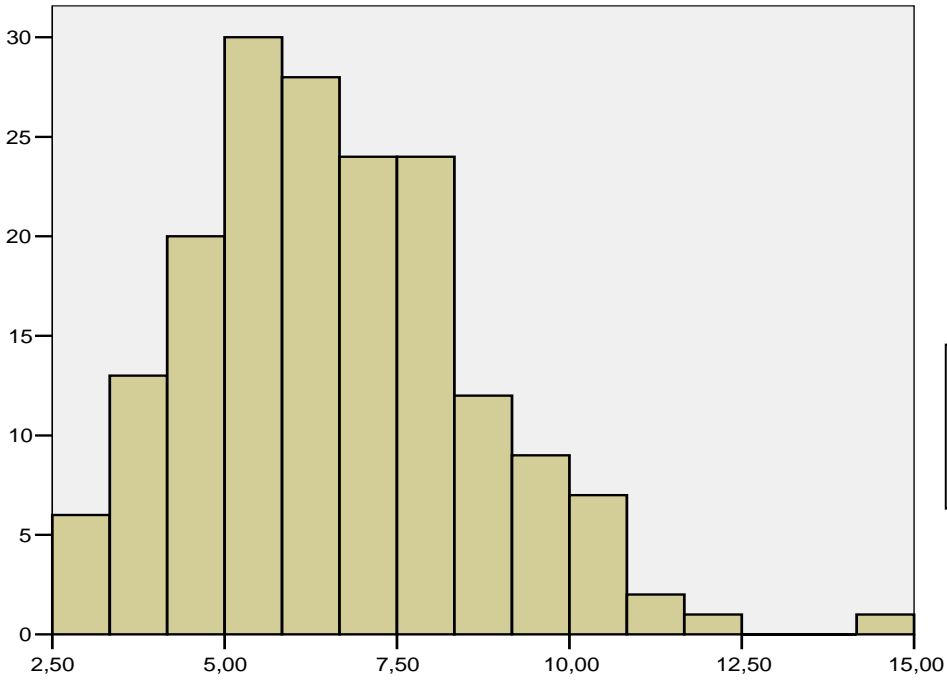
Tabla: 2 Características de los pacientes con síndrome coronario agudo.

Variable	Rango	Mínimo	Máximo	Promedio
Edad	73	21	94	59
Índice de masa corporal	26.6	15.5	42.2	26.9
Seguimiento	291	1	560	287
Acido úrico	11.93	2.7	14.63	6.65
Hr. Evolución infarto	120	1	120	21
KK	III	I	IV	I
FEVI	45%	25%	70%	51%
Colesterol	349	39	388	164
HDL	61	15	76	38
LDL	276	11	287	100
Triglicéridos	676	20	696	177
Glucosa	547	67	614	142
BUN	116	7	123	19
CPK	4170	30	4200	773
Fracción MB	399	12	400	64
Tpn-I	100	0.00	100	15.45

Tabla: 3 Cardiopatía isquémica conocida

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje validado	Porcentaje acumulado
No	231	79.4	79.4	79.4
Si	60	20.6	20.6	100.0
Total	291	100.0	100.0	

HISTOGRAMA 1.
NIVELES SÈRICOS DE ACIDO ÒRICO.



Promedio: 6.58
Desviación estándar: 2.04

Tabla 4.- Características de los pacientes con SICA, en cuanto a factores de riesgo cardiovascular.

Variable	N (%)
Sin antecedentes de cardiopatía isquémica	231 (79.4%)
Tabaquismo	180 (61.8%)
Diabetes Mellitus	58 (20%)
Hipertensión arterial sistémica	140 (48.1%)
Dislipidemia	98 (33.6%)
Insuficiencia renal crónica	10 (3.4%)

Histograma 2 : Seguimiento en días de los pacientes con SICA. Promedio: 287 días.

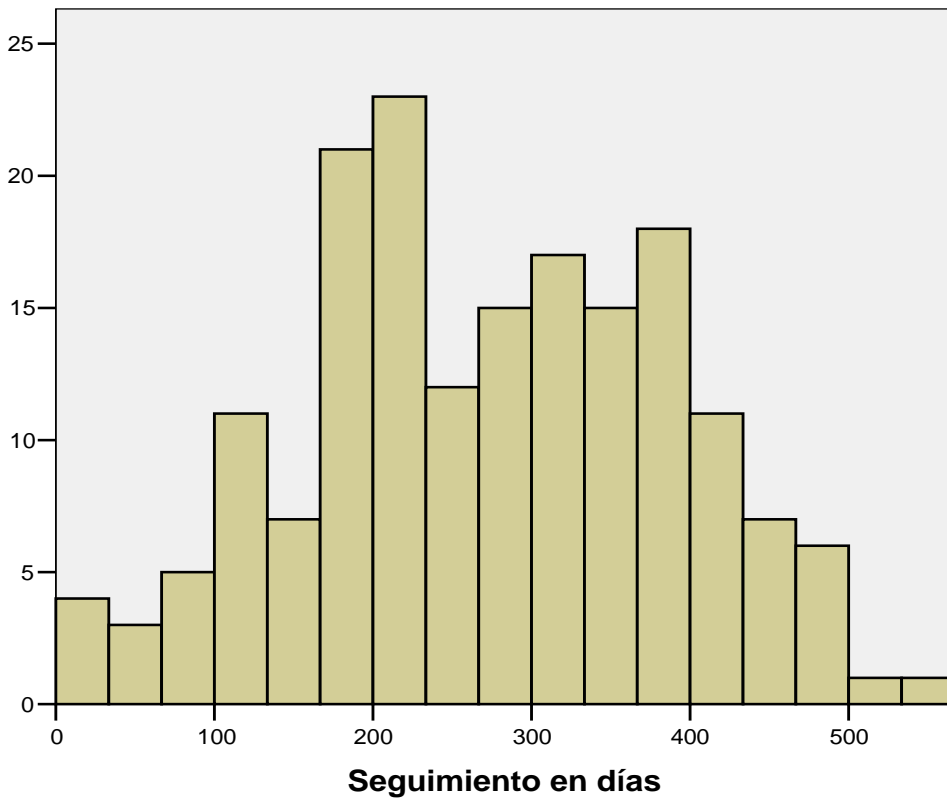


Figura 1: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier, respecto a los eventos cardiovasculares mayores durante 6 meses, en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, en relación a cuartiles de ácido

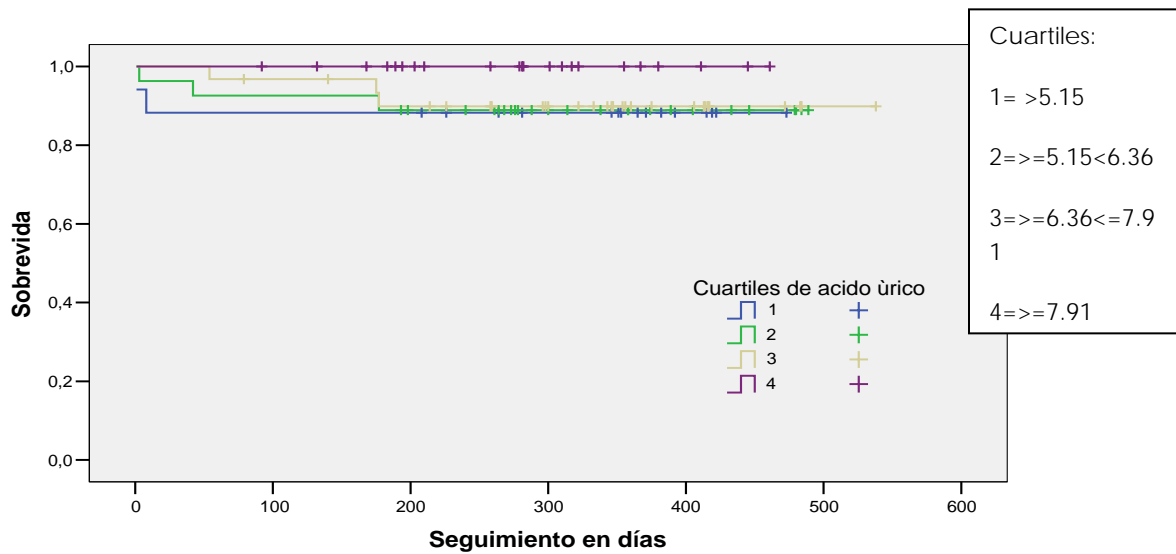
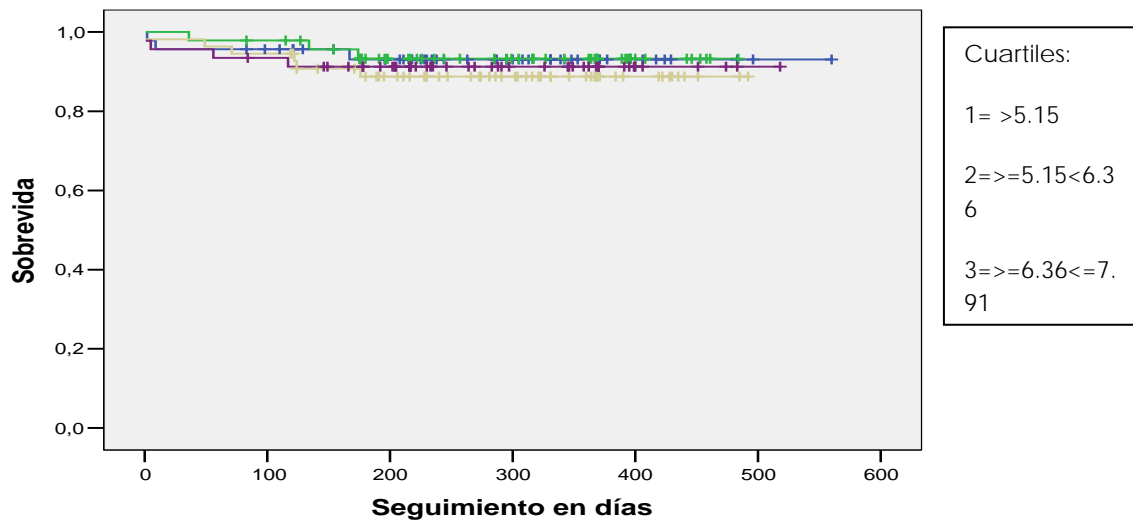


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier: Eventos cardiovasculares mayores, de los enfermos con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, en relación a cuartiles de ácido úrico



<u>SICA con elevación del segmento ST</u>	<u>SICA sin elevación del segmento ST.</u>
<u>Prueba de Wilcoxon = .768</u>	<u>Prueba de Wilcoxon = .880</u>
<u>Log Rank (Mantel-Cox) = 442</u>	<u>Log Rank (Mantel -Cox) = .812</u>

EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier: Seguimiento a 6 meses de los pacientes con síndrome coronario agudo, en relación a la presencia de eventos cardiovasculares mayores, basados en distribución por cuartiles de ácido úrico.

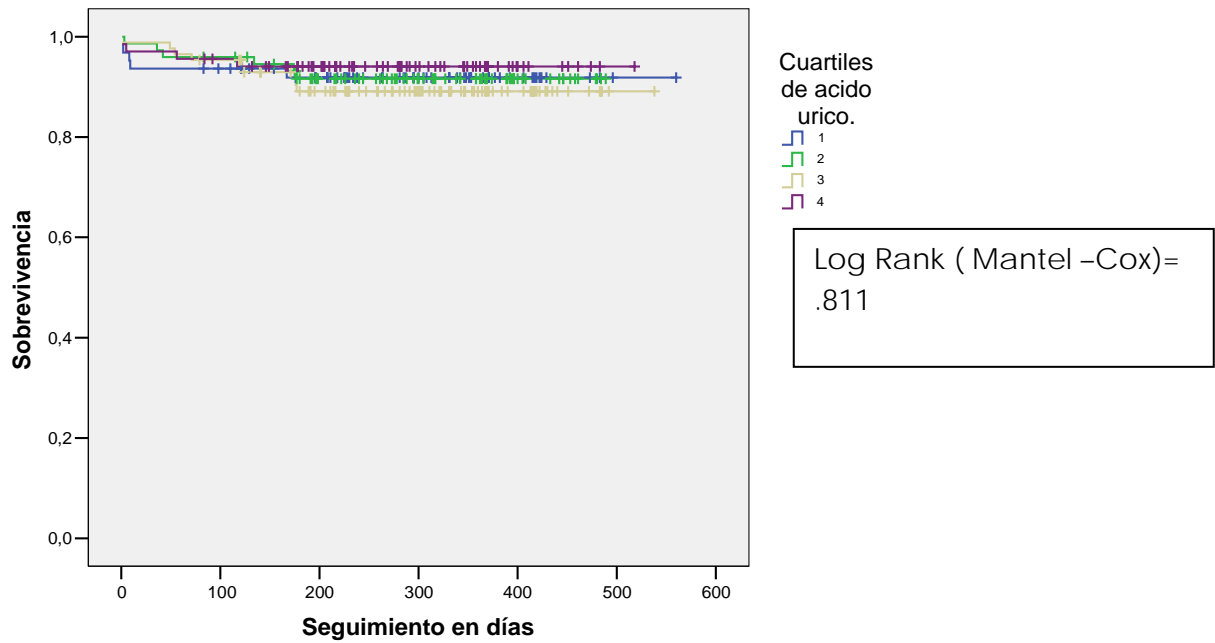
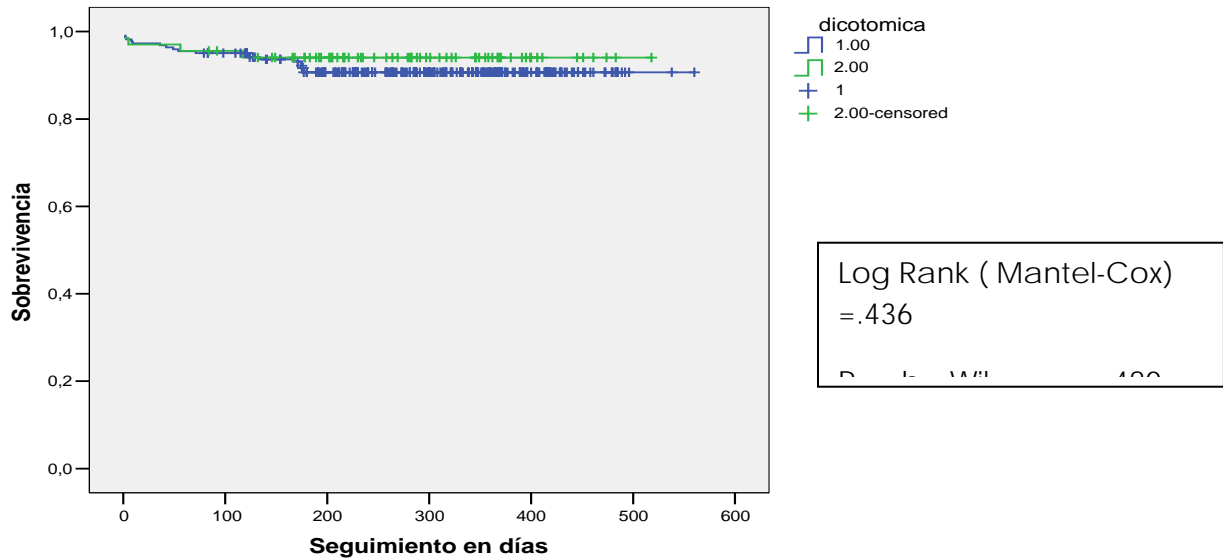


Figura 4: Curva de Kaplan-Meier: Seguimiento a 6 meses de los pacientes con síndrome coronario agudo, en relación a la presencia de eventos cardiovasculares mayores, basados en distribución dicotómica de niveles séricos de ácido úrico.



EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES.
MORTALIDAD POR ENFERMEDAD CORONARIA.

Figura 5 : Curva de Kaplan-Meier: Seguimiento a 6 meses de los pacientes con síndrome coronario agudo, en relación a la presencia de mortalidad por enfermedad coronaria, basados en distribución dicotómica de niveles séricos de ácido úrico.

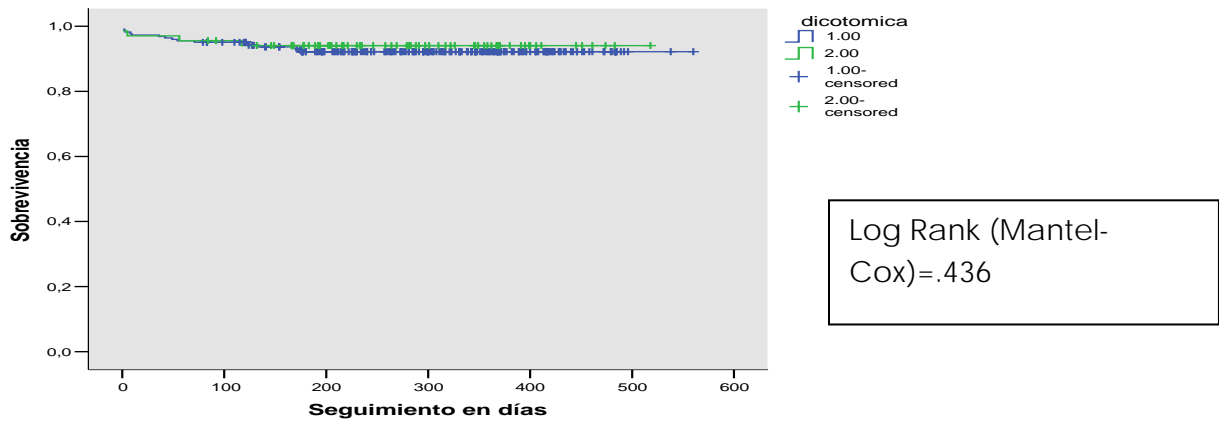
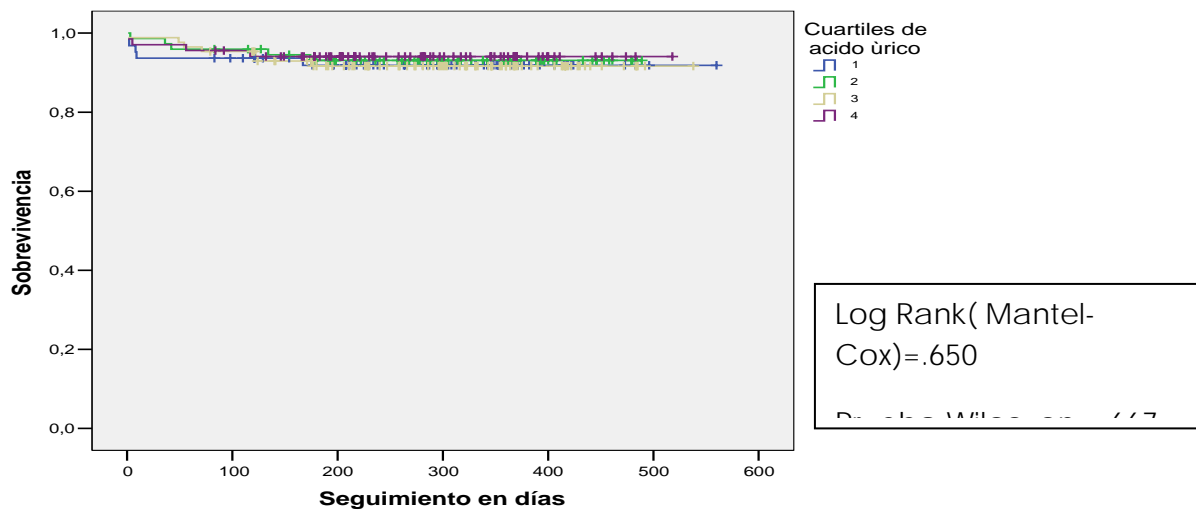


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier: Seguimiento a 6 meses de los pacientes con síndrome coronario agudo, en relación a la presencia de mortalidad por enfermedad coronaria, basados en distribución por cuartiles de niveles séricos de ácido úrico.



EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES.
INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO.

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier: Seguimiento a 6 meses de los pacientes con síndrome coronario agudo, en relación a la presencia de infarto agudo del miocardio, basados en distribución de cuartiles de niveles séricos de ácido úrico.

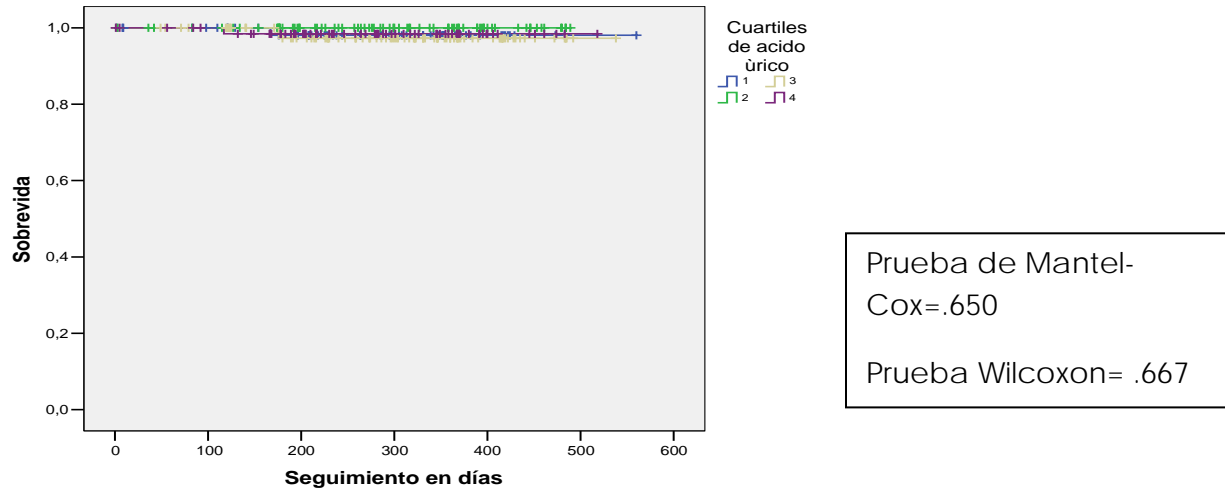
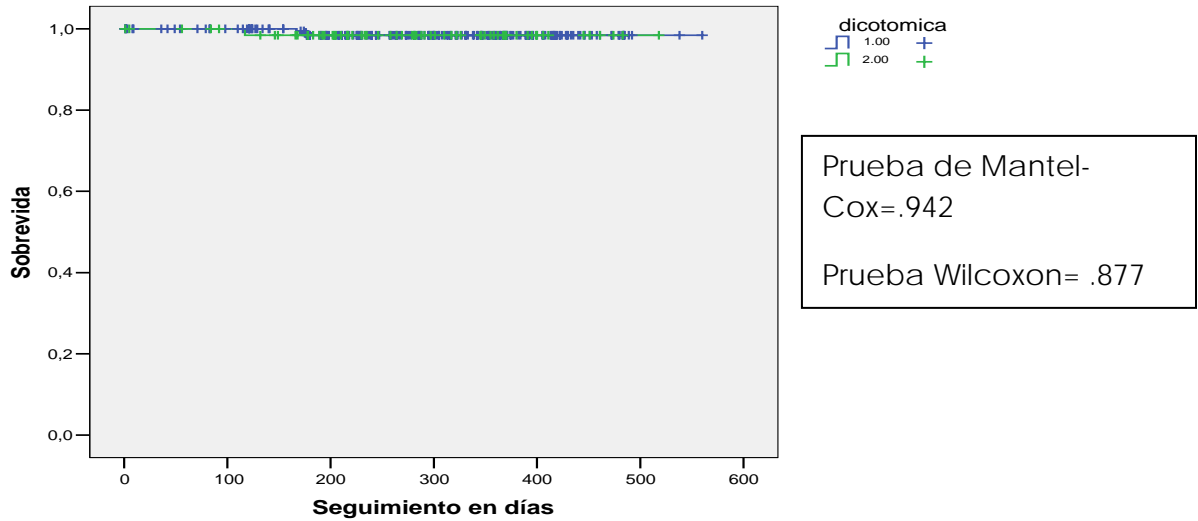


Figura 8: Curva de Kaplan-Meier: Seguimiento a 6 meses de los pacientes con síndrome coronario agudo, en relación a la presencia de infarto agudo del miocardio, basados en distribución dicotómica de niveles séricos de ácido úrico.



EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES.
ANGINA .

Figura 9: Curva de Kaplan-Meier: Seguimiento a 6 meses de los pacientes con síndrome coronario agudo, en relación a la presencia de angina, basados en distribución dicotómica de niveles séricos de ácido úrico.

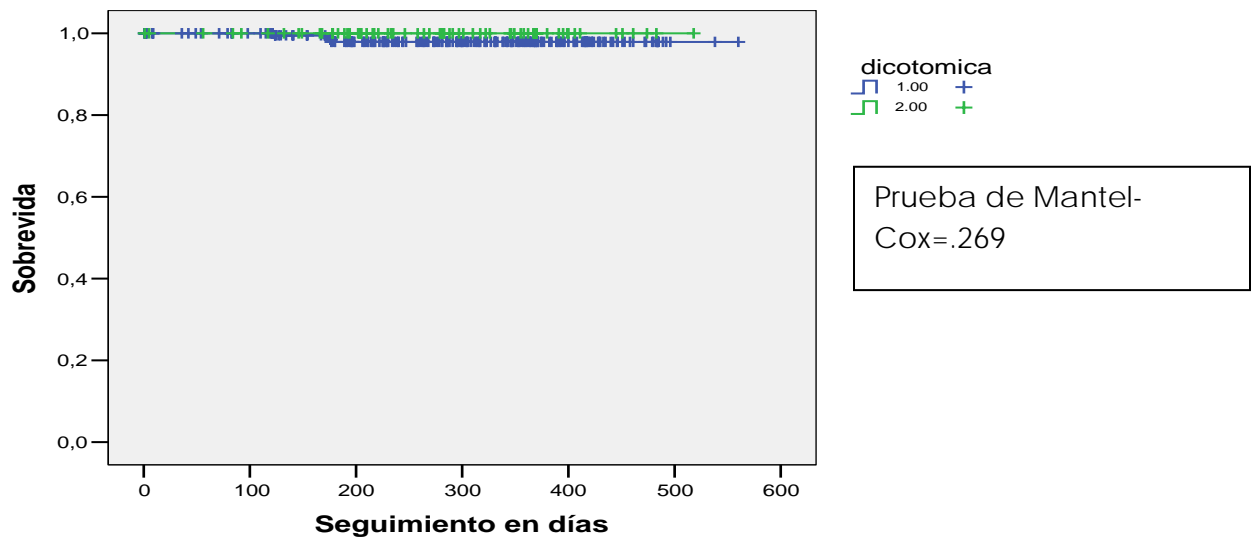


Figura 10: Curva de Kaplan-Meier: Seguimiento a 6 meses de los pacientes con síndrome coronario agudo, en relación a la presencia de angina, basados en distribución de cuartiles de niveles séricos de ácido úrico.

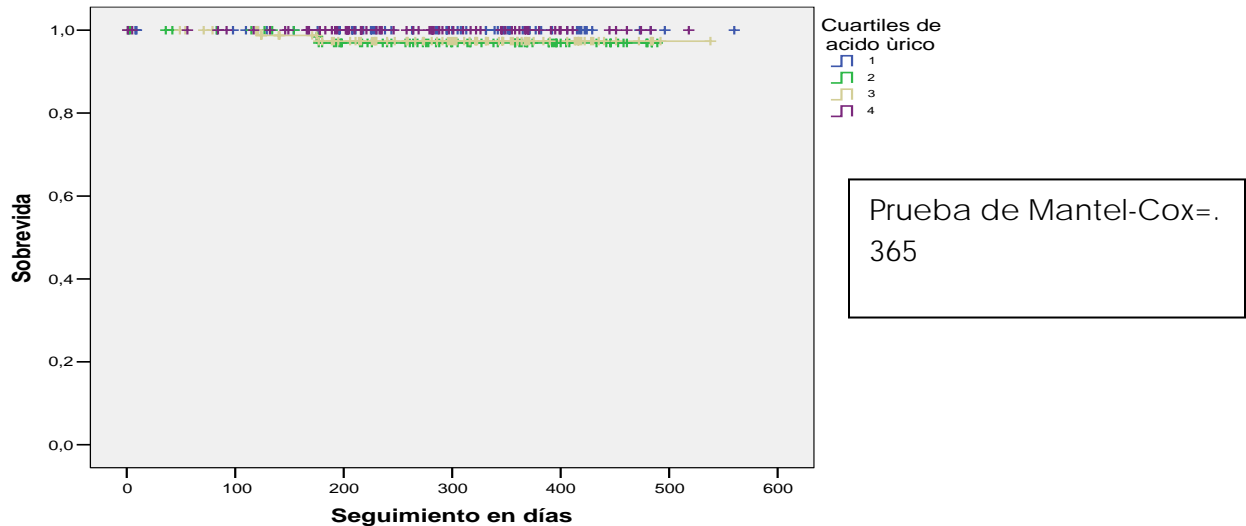


Tabla 5 : Co-Variantes. Análisis de regresión de Cox, en relación con los niveles séricos de ácido úrico.

	B	DE	SIG.	EXP (B)
EDAD	.052	.040	.198	1.053
SEXO	-.045	.903	.960	.956
CUARTIL			.722	
CUARTIL (1)	.441	1.321	.738	1.554
CUARTIL (2)	1.119	1.263	.376	3.063
CUARTIL (3)	.345	1.219	.777	1.412
FEVI	-.038	.034	.273	.963
DM	1.574	.820	.055	4.826
TIMI	-.349	.440	.428	.706
TAM	-.024	.034	.485	.977
COL	.006	.010	.564	1.006
TG	.003	.003	.323	1.003
HDL	.015	.041	.703	1.016
GLUCOSA	.008	.003	.016	1.008
CREAT	.975	1.048	.352	2.652
MB	.001	.004	.740	1.001

Cuartil 1= <5.15
Cuartil 2= >=5.15 < 6.36
Cuartil 3= >= 6.36 <=7.91
Cuartil 4= >= 7.91
DM= Diabetes Mellitus.

COL= Colesterol
TG= Triglicéridos
CREAT= Creatinina.
MB= Fracción MB de la CPK
TAM: Presión arterial media

Flujo final TIMI.

G.- DISCUSIÓN.

Este análisis de datos obtenidos de enfermos con síndrome coronario agudo (infarto agudo del miocardio con y sin elevación del segmento ST), reporta el valor predictivo del ácido úrico, con respecto a la presencia de eventos cardiovasculares mayores, durante un seguimiento efectuado a 6 meses. El principal hallazgo de esta investigación es que a pesar de tener cifras de ácido úrico en promedio 6.65 gr/dl con un valor mínimo de 2.7 mgs/dl y máximo de 14.6 gr/dl, al ser analizada la sobrevida a través de las curvas de Kaplan-Meier tanto para los eventos cardiovasculares mayores incluyendo a todos ellos y además por separado (angina, infarto y muerte por enfermedad coronaria), y agrupando la variable independiente ácido úrico en cuartiles y dicotómica, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa.

Incluso al efectuar el análisis de regresión de Cox, en el cual se encontró que el ácido úrico, no fue un predictor de MACE (eventos cardiovasculares mayores) exponencial (B) de 1.08 $p= .187$.

Por otra parte se realizó un análisis de regresión de Cox, que incluyó los factores de riesgo cardiovascular presentes y se encontró que únicamente los niveles séricos de glucosa, fueron un factor predictor de eventos cardiovasculares mayores a los 6 meses, en concordancia con esto, la presencia de diabetes mellitus, tuvo una tendencia para predecir estos eventos. Ninguno de los otros factores analizados tuvo diferencia estadística, incluidos los niveles séricos de ácido úrico.

Es interesante destacar, que en este estudio se analizaron en forma global y particular cada variable, que se encuentra en los enfermos con un evento isquémico agudo. Así por ejemplo en pacientes hipertensos y con insuficiencia renal, en quienes se esperaba que los niveles de ácido úrico, fueran predictores de mayor número de eventos adversos, esto no ocurrió.

E incluso cuando analizamos en conjunto, cuartiles de ácido úrico, con cifras de troponina, CPK, clase Killip-Kimbal, no hubo significado estadístico para el punto principal del estudio.

Estos hallazgos nos llevan a considerar varios puntos importantes. Es un estudio realizado en nuestra población, la cual difiere en las características demográficas, incluyendo el grupo étnico con respecto a los estudios realizados en otros centros de investigación., confiriendo con esto valor, aplicabilidad y además permitirá realizar futuras líneas de estudio (a través del seguimiento en años) en el enfermo con un síndrome coronario agudo.

H.- CONCLUSIONES.

- 1.- El seguimiento a 6 meses de los pacientes con síndrome coronario agudo, demostró que los niveles séricos de ácido úrico, no es un factor de mal pronóstico para un nuevo evento cardiovascular mayor (angina, infarto y muerte por enfermedad coronaria)
- 2.- Los niveles séricos de glucosa, si es un marcador de eventos cardiovasculares mayores a los 6 meses, en concordancia con esto la presencia de diabetes mellitus, tuvo tendencia estadística, para predecir eventos.
- 3.-Otras variables como la edad, sexo, índice de masa corporal, tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia, insuficiencia renal crónica, la clase Killip-Kimbal, los niveles séricos de colesterol, triglicéridos, creatinina, nitrógeno de urea, enzimas cardíacas (CPK y troponina) no tienen asociación estadísticamente significativa con los niveles séricos de ácido úrico, como marcadores de pronóstico para un evento coronario mayor.
- 4.-Se requerirá el seguimiento de estos pacientes, como futura línea de investigación.

BIBLIOGRAFIA.

ALDERMAN M, Aiyer KJ. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan. *Curren opinion* 2004; 20(3): 369-79.

ANDREW J, Maxwell, Kristen A, Bruinsma MS. Uric acid is closely linked to vascular nitric oxide activity. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 1850-8.

ANKER SD, Doehner W, Rauchhaus M et al. Uric acid and survival in chronic heart failure. Validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation*. 2003; 107: 1991-1997.

ATHYROS VG, Elisaf M, Papageorgiou AA, et al. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43 (4): 589-599.

BRAUNWALD E, Antman EM, Beasley JW, et al: ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2002;106: 1893.

BRAUNWALD Tratado de Cardiología. 7a. edición Vol 2. Pag: 1143-1145.

CULLETON BF, Larson M, Kannel W, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999;131: 7-13.

DOEHNER W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F. et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002; 105: 2619-2624.

ENDEMANN DH, Schiffrin E. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 1983-1992.

FREEDMAN DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease . The NHANES I Epidemiologic Follow-Up Study. *Am J Epidemiol.* 1995; 141: 637-44.

GUADALAJARA J.F. *Cardiologia.* Mèndez Editores. 6^a. Ediciòn. 2006. Pag.767-769.

HARRISON DG, Cai H. Endothelial control of vasomotion and nitric oxide production. *Cardiol Clin* .2003; 21: 289-302.

HINK HU, Santanam N, Dikalov S, Mc Cann L, et al. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 1402-1408.

HOIGGEN A, Alderman MH, Kjeldsen SE et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int.* 2004; 65: 1041-1049.

JOSHUA F, Baker, Eswar et al. Serum uric acid cardiovascular disease: Recent developments, and where do they leave us?. *Am J of Medicine.* 2005; 118: 816-826.

JOSHUA M, Hare, Richard J, Johnson. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure. Insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. *Circulation.*2003; 107: 1951:1953.

KANELLIS J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P et al. Uric acid stimulates MCP-1 production in vascular smooth muscle cells via MAPK and COX-2 . *Hypertension.* 2003; 41: 1287-1293.

KOJIMA S, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K et al. Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2005; 96 (4): 489-95.

LETHO S, Niskanen L, Ronnemaa T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke.* 1998;29: 635-9.

LIBBY P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation.* 2001;104: 365.

LIESE AD, Hense HW, Lowel H, Doring A, Tietze M, Keil U. Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort. *World Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. Epidemiology.* 1999; 10: 391-7.

NIETO FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis?. *Atherosclerosis.* 2000; 148: 131-139.

PUDDU PE, Lanti M, Menotti A, Mancini A, et al. Serum uric acid for short-term prediction of cardiovascular disease incidence in the Gubbio population study. *Acta Cardiol.* 2001; 56 (4): 243-251.

PUIG JG, Ruilope LM. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. *J Hypertens.* 1999;17:869-872.

RENTROP P. Thrombi in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2000; 101: 1619-1626.

RON JP, Mehta S, Yusuf S. Acute coronary syndromes without ST segment elevation. *BMJ.* 2007;334: 1265-9.

WANNAMETHEE SG, Shaper AG, Whincup P. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart.* 1997; 78: 147-153.

WARING WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. *Br J Clin Pharmacol.* 2000; 49: 511.

WARING W, Webb DJ, Maxwell S. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. *QJM.* 2000; 93 (11): 707-713.