



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

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

**ALTERACIONES DE LOS NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDO ÚRICO  
EN PACIENTES CON INFARTO DEL MIOCARDIO  
TRATADOS CON ANGIOPLASTÍA PRIMARIA**

TESIS  
PARA OBTENER EL GRADO DE:  
**ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

PRESENTA:  
***DR. VÍCTOR MANUEL TREJO ROLÓN***

ASESOR:  
***DR. HÉCTOR GONZÁLEZ PACHECO***

MÉXICO, DF. AGOSTO 2011

---

---





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.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia, en especial a mi madre Ma. de la Luz Rolón Gallegos, quien en tiempos particularmente difíciles, me enseñó el camino con su ejemplo y siempre me apoyo incondicionalmente.

Al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, quien me brindó los conocimientos.

A Rosa María Zazueta López con quien compartí estos años de aprendizaje; por su apoyo, enorme impulso y que me enseñó que en los peores escenarios siempre existe esperanza.

A todos ellos, mi respeto, amor y gratitud.

---

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

---

Dr. Héctor González Pacheco

Subjefe del servicio de Unidad de Cuidados Coronarios

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

## ÍNDICE

1. ABREVIATURAS.....	5
2. RESUMEN.....	6
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
Justificación del estudio.....	7
Pregunta de investigación.....	8
4. MARCO TEÓRICO.....	9
Síndrome isquémico coronario agudo.....	9
Fisiopatología del síndrome isquémico coronario agudo.....	9
Ácido úrico.....	12
Daño miocárdico inducido por isquemia y su relación con el ácido úrico.....	13
5. OBJETIVOS.....	17
6. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	18
Material y métodos.....	18
Selección de la muestra.....	19
Hipótesis.....	20
Criterios de inclusión y exclusión.....	20
Definición de variables.....	21
Análisis estadístico e interpretación de los datos.....	22
7. RECURSOS.....	23
8. RESULTADOS.....	24
9. DISCUSIÓN.....	29
10. BIBLIOGRAFÍA.....	31

## ABREVIATURAS

AU. Ácido úrico

ACTP. Angioplastia coronaria transluminal percutánea

ADN. Ácido desoxirribonucleico.

ADP. Adenosin difosfato.

ATP. Adenosin trifosfato.

CPK. Creatin fosfocinasa.

CRVC. Cirugía de revascularización coronaria.

EO. Estrés oxidativo.

ERO. Especies reactivas del oxígeno.

IM. Infarto de miocardio.

I/R. Isquemia/reperfusión.

NAD. Nicotinamida adenindinucléotido.

NADPH. Oxidasa de la nicotinamida adenindinucléotido fosfato.

ON. Óxido nítrico

ONS. Óxido nítrico sintetasa.

SICA. Síndrome isquémico coronario agudo.

SOD. Superóxido dismutasa.

XO. Xantina oxidasa.

## RESUMEN

### ALTERACIONES DE LOS NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDO ÚRICO EN PACIENTES CON INFARTO DEL MIOCARDIO TRATADOS CON ANGIOPLASTÍA PRIMARIA.

*Introducción:* Se han considerado los niveles séricos de ácido úrico (AU) como predictor independiente de enfermedad cardiovascular incluyendo la enfermedad arterial coronaria aguda y crónica. La angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) primaria es uno de los procedimientos que se utiliza en el tratamiento del infarto de miocardio (IM). La reperfusión se relaciona con la producción de especies reactivas del oxígeno así como acúmulo de xantino oxidasa y de sus sustratos hipoxantina y xantina, que con la reoxigenación, originada por la reperfusión, producen radicales libres de oxígeno junto con la síntesis de ácido úrico. Hasta el momento no existen estudios que mencionen la relación de los niveles séricos de AU con el resultado angiográfico en el IM.

*Material y métodos:* En 355 pacientes con infarto del miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST) tratados con ACTP primaria (menos de 12 hrs de inicio de los síntomas) (edad media de  $59 \pm 25$  años con relación hombre/mujer: 84/15%) se analizaron los resultados de laboratorio después de la revascularización mecánica, incluyendo; AU, biomarcadores de daño miocárdico (CPK, CK-MB, Troponina I), niveles de glucosa así como resultados angiográficos. No se incluyeron pacientes con historia de insuficiencia renal, ni con creatinina  $>1.5\text{mg/dl}$  a su ingreso a UCC (unidad de cuidados coronarios). Los niveles de AU normales se definieron como menor de  $6.5\text{mg/dl}$ .

*Resultados:* En nuestra población la elevación de los niveles séricos de AU se presentó en 119 (33%) pacientes. Los pacientes con AU elevado tuvieron una mayor incidencia de hipertensión arterial sistémica ( $p= 0.05$ ), dislipidemia ( $p= 0.03$ ), una mayor clasificación de Killip Kimball ( $p= 0.042$ ) y una menor presión sistólica ( $p= 0.009$ ) a su ingreso a UCC. Se observó que los pacientes con flujo TIMI 3 epicárdico así como los flujos TMP 3 miocárdico fueron mayores en el grupo de pacientes del grupo de AU normal, comparado con el grupo de AU elevado, sin embargo esta diferencia no alcanzó significancia estadística (83.1% vs 77.3%,  $p= 0.123$ ). La mortalidad intrahospitalaria fue mayor en el grupo de ácido úrico elevado (4.7% vs 6.7%,  $p= 0.28$ ) sin llegar a ser estadísticamente significativo. No se encontraron diferencias en los niveles de glucosa, los biomarcadores de daño miocárdico, ni en la FEVI (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo).

*Conclusiones:* Existe relación entre los niveles séricos de AU y la clase Killip Kimball, los pacientes con AU elevado presentaron una mayor clasificación de Killip Kimball. Se relacionó el historial de dislipidemia con mayores niveles séricos de AU. Los pacientes con AU elevado tuvieron una menor presión sistólica a su ingreso a UCC. En el presente estudio se muestra que puede existir una influencia adversa de los niveles de ácido úrico elevados en la obtención de la perfusión miocárdica óptima después de una ACTP primaria sin ser estadísticamente significativo. Lo anterior deberá valorarse con un estudio de mayor escala.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### **Justificación del estudio:**

Se ha considerado los niveles séricos de ácido úrico (AU) como predictor independiente de enfermedad cardiovascular incluyendo la enfermedad arterial coronaria aguda y crónica. La angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) primaria es uno de los procedimientos que se utiliza en el tratamiento del infarto de miocardio (IM) para restablecer el flujo miocárdico. La reperfusión se relaciona con la producción de especies reactivas del oxígeno así como acúmulo de xantino oxidasa y de sus sustratos hipoxantina y xantina, que con la reoxigenación, originada por la reperfusión, producen radicales libres de oxígeno junto con la síntesis de ácido úrico.

Existe una serie de evidencias que implican a las ERO (Especies reactivas del oxígeno) y al estrés oxidativo (EO) en el daño celular que se produce durante un episodio de isquemia/reperfusión (I/R). Dada la gran variedad y complejidad de procesos mediados por estos agentes oxidantes, se hace difícil definir un mecanismo principal que explique su asociación con este tipo de daño celular. Se sabe, en cambio, que pueden afectar biomoléculas esenciales, como son los lípidos, las proteínas y el ADN. Los acúmulos de xantinoxidasa y de sus sustratos: hipoxantina y xantina durante el período de isquemia parecen ser los acontecimientos necesarios para producir la lesión en las células durante la posterior reoxigenación, como sucede en la reperfusión coronaria después de un infarto del miocardio, puesto que llegará el oxígeno necesario para la enzima con la consecuente producción de radicales libres de oxígeno.

Debido a que estos precursores de radicales libres son también precursores de ácido úrico (AU), el cual también se ha estudiado como factor del estrés oxidativo hace pensar que sus niveles séricos se comportarían de diferente manera dependiendo de el grado de reperfusión en el contexto de un infarto del miocardio. Artículos recientes han relacionado los niveles de ácido úrico como factor independiente predictor de riesgo cardiovascular incluyendo la enfermedad arterial coronaria aguda, subaguda y crónica, insuficiencia cardiaca crónica y enfermedad cerebrovascular. Pero no existen estudios que mencionen la relación de los niveles de ácido úrico con el resultado angiográfico como marcador de reperfusión.

De esto destaca el objetivo de esta investigación en la que se medirán los niveles de ácido úrico en pacientes con infarto del miocardio después de ACTP primaria en los que se analizará si existen alteraciones de los niveles de ácido úrico como marcador de reperfusión.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

**¿EXISTEN ALTERACIONES EN LOS NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDO ÚRICO EN PACIENTES CON INFARTO DEL MIOCARDIO TRATADOS CON ANGIOPLASTÍA PRIMARIA?**

## **MARCO TEÓRICO**

### **I.- SÍNDROME ISQUÉMICO CORONARIO AGUDO**

Los síndromes isquémicos coronarios agudos (SICA), los cuales incluyen el infarto del miocardio con elevación del segmento ST y aquellos sin elevación del segmento ST, se originan por ruptura de la placa aterosclerótica por lo general con trombosis coronaria.<sup>1</sup>

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

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

El diagnóstico de SICA esta basado en el interrogatorio, exámenes de laboratorio y hallazgos electrocardiográficos.

#### **Fisiopatología del síndrome isquémico coronario agudo.**

##### **Placa aterosclerótica.**

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

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 (IMCEST), las placas ateroscleróticas asociadas a trombosis y oclusión total, localizadas en vasos relacionados con el infarto, son por lo general más complejas e irregulares.<sup>4</sup>

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 está fundamentada principalmente en la presentación clínica, esto es una angina de pecho (o un equivalente de molestia isquémica) con al menos una de tres características: presentación en reposo o con mínimo esfuerzo, duración de al menos 20 minutos, aparición reciente (hace al menos 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 de MB, troponina T, I o ambas) y por lo tanto muestran un infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST.<sup>5</sup>

Los paciente con infarto del miocardio con elevación del segmento ST son candidatos a reperfusión (bien farmacológica o intervencionista) 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.

El papel de las intervenciones coronarias percutáneas durante las primeras horas del infarto del miocardio con elevación del segmento ST puede dividirse en ACTP primaria, ACTP combinada con reperfusión farmacológica (ACTP facilitada) y ACTP de rescate, que se realiza tras el fracaso de la reperfusión farmacológica.<sup>6</sup>

El grupo TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) ha categorizado el flujo coronario epicárdico en cuatro grados (0-3) para estandarizar la Caracterización angiográfica de la reperfusión. La restauración del flujo epicárdico TIMI 3 (flujo epicárdico normal) en pacientes con IMCEST se asocia con mejoría de la función ventricular y reducción de la mortalidad. Sin embargo, el dato angiográfico proporciona sólo una imagen instantánea del flujo en la arteria epicárdica y, por lo tanto, un flujo epicárdico TIMI 3 no significa necesariamente que se han normalizado el flujo microvascular y la perfusión miocárdica.

Se define como reperfusión exitosa un resultado angiográfico TIMI 3, TMP (TIMI myocardial perfusion) 2 y 3 con disminución del segmento ST en el electrocardiograma >70% a los 60-90 min. El diagnóstico de no reflujo se realiza cuando el grado de flujo TIMI después del procedimiento es < 3 o en caso de flujo TIMI 3 si el grado de TMP es 0, 1, o si la resolución del segmento ST es menor del 70%.<sup>7</sup>

## II.- ÁCIDO ÚRICO

El ácido úrico es el producto del metabolismo de las purinas, el cual es degradado a nivel hepático por enzimas (oxidasa de urato) y excretado por el riñón. Alrededor del 90% del ácido úrico es reabsorbido del túbulo proximal, el cual activa la secreción bajo el túbulo distal por la ATP asa dependiente de un mecanismo contribuyente a la eliminación general.<sup>8</sup>

Después de la filtración del 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.<sup>9</sup>

La hiperuricemia es definida como niveles 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. Estudios recientes han tomado el valor de 6.5 mg/dl como el límite superior en ambos géneros.

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 del metabolismo de las purinas) o bien disminución en la excreción.

### **III.- DAÑO MIOCARDICO INDUCIDO POR ISQUEMIA Y SU RELACIÓN CON EL ÁCIDO ÚRICO.**

Las consecuencias del daño al miocardio inducido por I/R pueden diferir según la magnitud de este fenómeno. En este sentido, pueden originarse daños puntuales que derivan en una reversión de la afectación o bien dañan zonas extensas y conducen a la muerte celular, a la inestabilidad permanente del miocardio y al fallecimiento del paciente.<sup>10</sup>

Con dependencia del tiempo de duración de la isquemia, se han comunicado tres tipos de daño cardíaco. El primer tipo de daño detectable es la aparición de arritmias cardíacas provocadas por la reperfusión del tejido. Generalmente, la reperfusión que se produce luego de 1-5 min de isquemia puede dar por resultado episodios de taquicardia ventricular o fibrilación sin muerte celular ni déficit en los cambios de contractilidad ventricular. La reperfusión producida después de transcurridos 5-20 min de isquemia lleva al segundo tipo de daño, conocido como Aturdimiento miocárdico. Éste se caracteriza por un déficit de la contractilidad miocárdica, lo que ocurre sin que se produzca muerte celular. Esta falla de la contractilidad ventricular puede persistir por un período de hasta 72 horas después del evento de I/R. El tercer tipo de daño y más lesivo es el que se produce cuando la isquemia supera los 20 min. En estas circunstancias, el daño al cardiomiocito es irreversible y el resultado es la muerte celular, lo que puede originar un infarto agudo de miocardio.<sup>11</sup>

#### **Mecanismo molecular**

En 1981 Granger, Rutili y McCord fueron los primeros en proponer este mecanismo para explicar la producción de lesiones en el síndrome de isquemia

reperfusión: durante el periodo de isquemia se produce consumo de ATP por parte de las células para mantener la homeostasis. El ATP es catabolizado a ADP y AMP. El AMP, a su vez, se catabolizó a hipoxantina, produciéndose un acúmulo de ésta. La carga energética de las células cae y estas no son capaces de mantener el gradiente iónico entre sus membranas, redistribuyéndose el calcio hacia el interior de la célula aumentando la concentración del mismo en el espacio intracelular. Los acúmulos de xantinaoxidasa y de sus sustratos: hipoxantina y xantina durante el período de isquemia parecen ser los acontecimientos necesarios para producir la lesión en las células durante la posterior reoxigenación, puesto que llegará el oxígeno necesario para la enzima con la consecuente producción de radicales libres de oxígeno <sup>12</sup> (Gráfico 1).

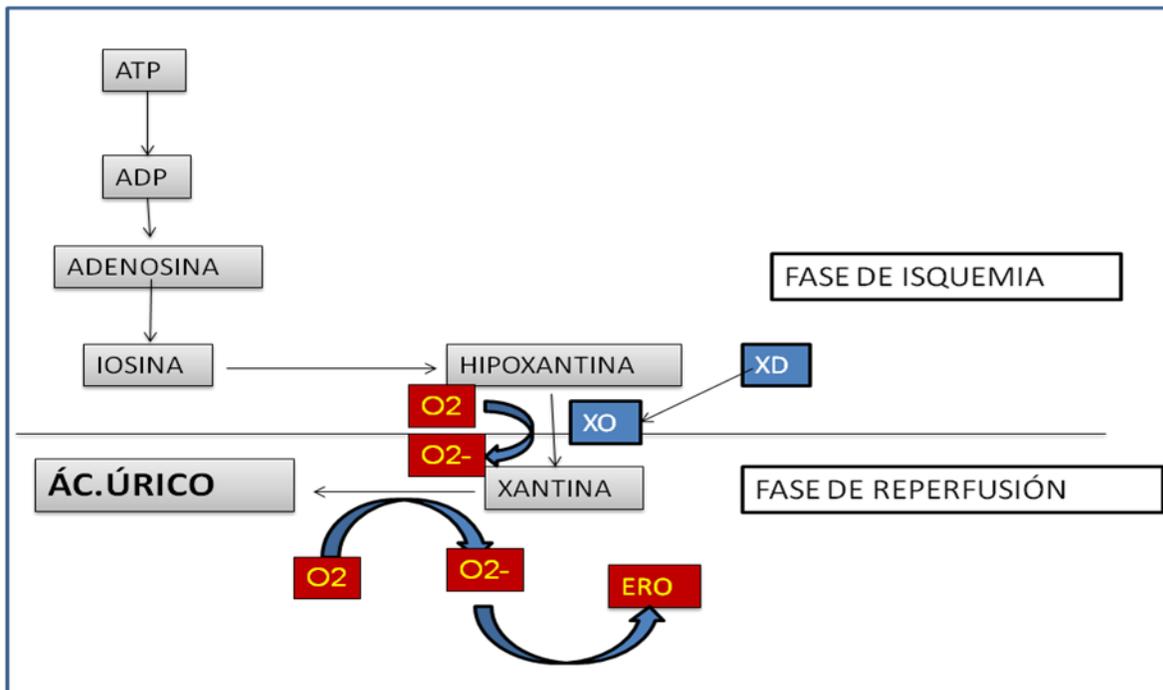


Gráfico 1. Formación de las especies reactivas del oxígeno, ácido úrico y los mecanismos de señalización que tienen lugar durante un episodio de isquemia/reperfusión del miocardio. XD: Xantina deshidrogenada. XO: Xantina oxidasa. O<sub>2</sub><sup>-</sup>: Radical anión superóxido. ERO: Especies reactivas del oxígeno. (modificado de Livan Delgado-Roche y Gregorio Martínez - Sánchez) <sup>13</sup>

El exceso de Calcio intracitoplasmático activa la enzima proteasa que activa a su vez el paso de Xantina deshidrogenasa (xantina-D) a Xantina oxigenasa (xantina-O) en presencia de NADPH. La Xantina-O es la mayor fuente biológica de producción de superóxidos en tejidos postisquémicos, siendo la primera fuente documentada de producción de dicho radical. En los tejidos normóxicos la forma sintetizada es la xantina-D. La xantina-D no puede transferir electrones al oxígeno molecular para formar peróxido de hidrógeno o superóxido, pero puede reducir el NAD.<sup>14</sup>



En condiciones de baja concentración de oxígeno como ocurre en la fase de isquemia sucede la transformación de Xantino-D en Xantino-O y ésta utiliza el oxígeno molecular en lugar del NAD+ produciendo superóxido y peróxido de hidrógeno:



De esta forma se sintetizan los radicales libres de oxígeno así como el ácido úrico con el que comparte las rutas metabólicas.<sup>15</sup>

Artículos recientes han relacionado los niveles de ácido úrico como factor independiente predictor de riesgo cardiovascular incluyendo la enfermedad arterial coronaria aguda, subaguda y crónica, insuficiencia cardiaca y enfermedad cerebrovascular.<sup>16, 17.</sup>

Respecto a la utilidad pronóstica del AU, después de un infarto del miocardio, Kojima et al y recientemente otros autores, investigaron la relación entre este y la clasificación Killip relacionando la hiperuricemia con una mayor mortalidad en estos pacientes. Concluyeron que el nivel de AU es un adecuado marcador predictor de futuros eventos adversos relacionados con el IAM; y la combinación con la clasificación de Killip, es adecuada para predecir la mortalidad.<sup>18, 19</sup>

Existe relación de los niveles de ácido úrico y su conversión a alantoína como marcador de daño por reperfusión. Pero hasta la fecha no existen estudios que mencionen la relación de los niveles de ácido úrico con el éxito de la reperfusión en el infarto del miocardio. El objetivo de este estudio es el determinar si existe relación de los niveles de ácido úrico con el éxito de la terapia de reperfusión en el Infarto del miocardio llevado a ACTP primaria tomando en cuenta el resultado angiográfico.

## **OBJETIVOS**

- PRIMARIO: determinar si existe relación de los niveles de ácido úrico con los resultados angiográficos de la angioplastía primaria.
- SECUNDARIO: determinar si existe relación de los niveles de ácido úrico con la mortalidad intrahospitalaria.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

### **Tipo de investigación:**

Estudio observacional, transversal, retrospectivo, comparativo.

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

El siguiente es un estudio observacional, transversal, retrospectivo y comparativo de una muestra no probabilística de casos consecutivos que incluyo todos los enfermos que acudieron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, durante el periodo de octubre del 2005 a abril del 2011. En quienes se diagnosticó un síndrome coronario agudo de tipo infarto del miocardio con elevación del segmento ST y que además cumplieron los criterios de inclusión. En ellos, dentro de las primeras 24 hrs se realizó determinación sérica de ácido úrico, expresado en mg/dl.

Estos pacientes fueron divididos en 2 grupos, un grupo de pacientes con niveles de AU normal (Grupo A), definido por niveles séricos de AU menor de 6.5 mg/dl y otro grupo de pacientes con niveles de AU elevado (Grupo B) con niveles de AU mayor de 6.5mg/dl. Los datos fueron obtenidos de forma retrospectiva mediante la revisión de los expedientes médicos del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Con la ayuda de la base de datos de la Unidad Coronaria se obtenía la información de las características basales de los pacientes como edad, género, antecedente de tabaquismo, diabetes mellitus, dislipidemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, angina previa, ACTP previa, CRVC previa. Así como datos

clínicos al momento de ingreso a UCC como; localización del infarto, clase Killip-Kimball, presión arterial sistólica de ingreso, FEVI (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo) y mortalidad por cualquier causa. Se documentaba la arteria responsable del infarto, así como si existían otras lesiones coronarias agregadas, y finalmente el flujo TIMI y TMP final.

Otras determinación séricas que se obtuvieron fueron: glucosa y biomarcadores de daño miocárdico como; CPK, fracción MB y troponina I. No se incluyeron pacientes con historia de insuficiencia renal ni todos aquellos que al ingreso a Unidad de cuidados coronarios presentaran una creatinina  $>1.5$  mg/dl.

## **SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

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

Muestreo no probabilístico de los casos consecutivos.

## **HIPÓTESIS**

- ALTERNA: Existe relación de la hiperuricemia con un pobre resultado angiográfico después de una ACTP primaria.
- NULA: No existe relación de la hiperuricemia con el resultado angiográfico después de una ACTP primaria.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Hombres y mujeres mayores de 18 años
- Infarto del miocardio con elevación del ST que acudan al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Cardiología con un tiempo de isquemia menor de 12 hrs.
- Que se realice ACTP primaria.
- Cuento con niveles séricos de ácido úrico en un lapso de 24 hrs.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Antecedente de Hiperuricemia o Gota
- Tratamiento con alopurinol o probenecid previo.
- Pacientes con antecedente de insuficiencia renal o que al ingreso a unidad de cuidados coronarios tuvieran creatinina > 1.5mg/dl.
- Pacientes que no cuenten con determinación sérica de ácido úrico.

## **DEFINICIÓN DE VARIABLES**

### **Hiperuricemia.**

Definición conceptual y operacional: niveles de ácido úrico mayor de 6.5 mg/dl.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Discreta.

### **Infarto del miocardio.**

Es la máxima expresión de la insuficiencia coronaria y se traduce patológicamente por la existencia de necrosis de una zona del musculo cardiaco, consecutiva 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, no cede con reposo ni con vasodilatadores coronarios, acompañado por manifestaciones de reacción adrenérgica. Con alteraciones electrocardiográficas como elevación del segmento ST ó infradesnivel del segmento ST y con elevación de enzimas cardiacas (CPK, CPK-MB, Troponinas).

### **Criterios de reperfusión para IMCEST.**

Se define como reperfusión exitosa a un resultado angiográfico TIMI 3, TMP 2 y 3 con Disminución del segmento ST en el electrocardiograma >70% a los 60-90 min. El diagnóstico de no reflujo se realiza cuando el grado de flujo TIMI después del procedimiento es < 3 o en caso de flujo TIMI 3 si el grado de TMP es 0, 1, ò si la resolución del segmento ST es menor del 70%.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS**

Los datos se montaron en una base de datos en formato Excell y el análisis estadístico se realizó mediante el software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 13.0 para Windows.

Se calcularon además medidas estadísticas para determinación de rangos, promedios, valor máximo, mínimo y porcentaje. Las variables continuas se compararon utilizando la prueba t de Student y se encuentran expresadas en media  $\pm$  desviación estándar. Las variables categóricas se compararon utilizando la prueba de exacta de Fisher y se presentan como porcentajes.

Se aceptó como resultado significativo cuando el valor del coeficiente de significancia fue menor de 0.05.

## **RECURSOS**

Materiales: Hojas y computadora para recolección de datos, programa SPSS 13.0 para Windows, Expediente clínico, electrocardiograma, resultados de intervención coronaria percutánea.

Humanos: Una persona para recolección de datos, personal de laboratorio clínico, persona para efectuar el análisis estadístico.

## RESULTADOS

De octubre del 2005 a abril del 2011 se incluyeron 732 pacientes con diagnóstico de IMCEST de los cuales 355 cumplieron con los criterios de inclusión. Las características basales de los 355 pacientes se resumen en la tabla 1. En nuestra población la elevación de los niveles séricos de AU se presentó en 119 (33%) pacientes. La edad media fue de  $59 \pm 25$  años con relación hombre/mujer de 84/15% respectivamente. Dentro de los factores de riesgo cardiovascular no existió diferencia entre los grupos de pacientes con diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, angina previa, IM previo, ACTP previa o CRVC previa.

Los pacientes con AU elevado tuvieron una mayor incidencia de hipertensión arterial sistémica (58% vs 48%,  $p= 0.05$ ) y dislipidemia (50.4% vs 39.2%,  $p= 0.03$ ). Al ingreso a UCC se notó que el grupo de pacientes con AU elevado tuvieron una mayor clasificación de Killip Kimball ( $p= 0.042$ ) y una menor presión arterial sistólica ( $125 \pm 25$  vs  $133 \pm 26$ ,  $p= 0.009$ ). La FEVI (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo) en el grupo de AU normal fue de  $51.08 \pm 10.2$  mientras que en el grupo de AU elevado fue de  $49.5 \pm 11.16$  sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.20$ ). No se encontró diferencias entre ambos grupos en cuanto a la localización del infarto.

No existió relación entre los niveles de AU con la arteria relacionada con el infarto, grado de flujo TIMI epicárdico antes o después de la ACTP, así como tampoco en el TMP miocárdico. (Tabla 3)

Se observó que el resultado angiográfico óptimo, caracterizado por un flujo final TIMI 3 epicárdico fue menor en el grupo de AU elevado (78% vs 83%) así como

los flujos TMP 3 miocárdico también fueron menores en el grupo de pacientes del grupo de AU elevado (48.3% vs 56.2%) pero ni el grado de flujo TIMI epicárdico ni el flujo TMP miocárdico alcanzó significancia estadística. Agrupando el resultado angiográfico en flujos TIMI 0-2 vs TIMI 3, se observa una tendencia de que los pacientes con AU normal tuvieron un mejor resultado angiográfico definido como un flujo final TIMI 3 (83.1% vs 77.3%,  $p = 0.123$ ) sin ser significativo. (Figura 1)

La mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa fue mayor en el grupo de ácido úrico elevado (6.7% vs 4.7%,  $p = 0.28$ ) sin llegar a ser estadísticamente significativo. (Figura 2)

No se encontraron diferencias en los niveles de glucosa ni los biomarcadores de daño miocárdico. (Tabla 4)

Tabla 1. Características basales de los pacientes sin ácido úrico elevado (Grupo A) y con ácido úrico elevado (Grupo B) mayor de 6.5 mg/dl a su ingreso a UCC.

	Total (n=355)	Grupo A (n=236)	Grupo B (n=119)	Valor de p
Edad (años)	59.1 ± 25.3	59.0 ± 29.9	59.4 ± 12.2	0.88
Genero				0.09
Hombre	299(84%)	194(82%)	105(88%)	
Mujer	56(15.8%)	42(17%)	14(11%)	
Tabaquismo previo	124	83(35%)	41(34%)	0.49
Tabaquismo actual	131	92(38%)	39(32%)	0.15
Hipertensión arterial sistémica	183(51%)	114(48%)	69(58%)	0.054
Diabetes	97(27%)	68(28%)	29(24%)	0.22
Dislipidemia	154(43%)	94(39.2%)	60(50.4%)	0.03
EPOC	6(1.7%)	4(1.7%)	2(1.7%)	0.67
Angina previa	64(18%)	42(17.8%)	22(18.5%)	0.49
IM previo	77(21.7%)	46(19.5%)	31(26.1%)	0.10
ACTP previa	43(12.1)	27(11.4%)	16(13.4%)	0.35
CRVC previa	8(2.3%)	4(1.7%)	4(3.4%)	0.26

ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea. CRVC: Cirugía de revascularización coronaria. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. IM: infarto del miocardio. UCC: unidad de cuidados coronarios.

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes sin ácido úrico elevado (Grupo A) y con ácido úrico elevado (Grupo B) mayor de 6.5 mg/dl al ingreso a UCC.

	Total (n=355)	Grupo A (n=236)	Grupo B (n=119)	Valor de p
<b>Localización de IM</b>				
<b>Anterior</b>	168(47.3%)	117(49.6%)	51(42.9%)	0.474
<b>Inferior</b>	161(45.4%)	103(43.6%)	58(48.7%)	0.474
<b>Otros</b>	26(7.3%)	16(6.8%)	10(8.4%)	0.233
<b>Killip Kimball</b>				0.042
<b>I</b>	295(83.6%)	199(84.7%)	96(81.4%)	
<b>II</b>	50(14.2%)	33(14%)	17(14.4%)	
<b>III</b>	4(1.1%)	0(0%)	4(3.4%)	
<b>IV</b>	4(1.1)%	3(1.3)%	1(0.8%)	
<b>Presión sistólica</b>		133±26	125±25	0.009
<b>Frecuencia cardiaca</b>		80±18	77±18	0.175
<b>FEVI</b>		51.08±10.2	49.5±11.16	0.20
<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>	19(5.4%)	11(4.7%)	8(6.7%)	0.28

IM: infarto del miocardio, FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, UCC: unidad de cuidados coronarios.

Tabla 3. Resultados angiográficos de los pacientes sin ácido úrico elevado (Grupo A) y con ácido úrico elevado (Grupo B) mayor de 6.5 mg/dl al ingreso a UCC

	Total (n=355)	Grupo A (n=236)	Grupo B (n=119)	Valor de p
<b>Arteria relacionada con IM</b>				0.095
DA	173(49%)	122(51.9%)	51(43.2%)	
CX	50(14.2%)	37(15.7%)	13(11%)	
CD	128(36.3%)	75(31.9%)	53(44.9%)	
CABG	2(0.6%)	1(0.4%)	1(0.8%)	
<b>Flujo TIMI previo</b>				0.68
0	228(64.4%)	150(63.6%)	78(66.1%)	
1	45(12.7%)	28(11.9%)	17(14.4%)	
2	52(14.7%)	38(16.1%)	14(11.9%)	
3	29(8.2%)	20(8.5%)	9(7.6%)	
<b>Flujo TIMI post-ACTP</b>				0.288
0	14(4.0%)	9(3.8%)	5(4.2%)	
1	10(2.8%)	8(3.4%)	2(1.7%)	
2	42(11.9%)	23(9.7%)	19(16.1%)	
3	288(81.4%)	196(83.1%)	92(78%)	
<b>Flujo TMP</b>				0.509
0	24(6.8%)	15(6.4%)	9(7.6%)	
1	39(11.0%)	23(9.8%)	16(13.6%)	
2	101(28.6%)	65(27.7%)	36(30.5%)	
3	189(53.5%)	132(56.2%)	57(48.3%)	

ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea IM: infarto del miocardio, DA: arteria descendente anterior, CX: arteria circunfleja, CD: arteria coronaria derecha, CRVC: cirugía de revascularización coronaria.

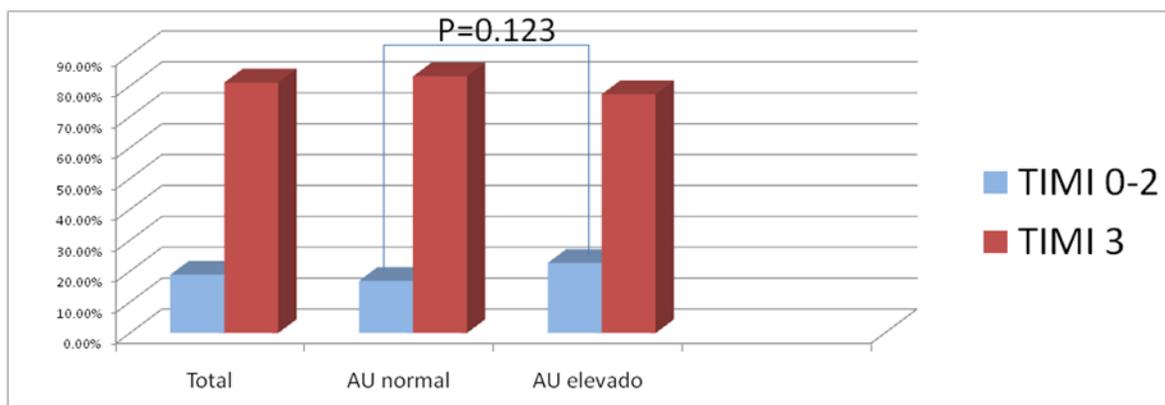


Figura:1. Relación de los niveles séricos de AU con el resultado angiográfico.

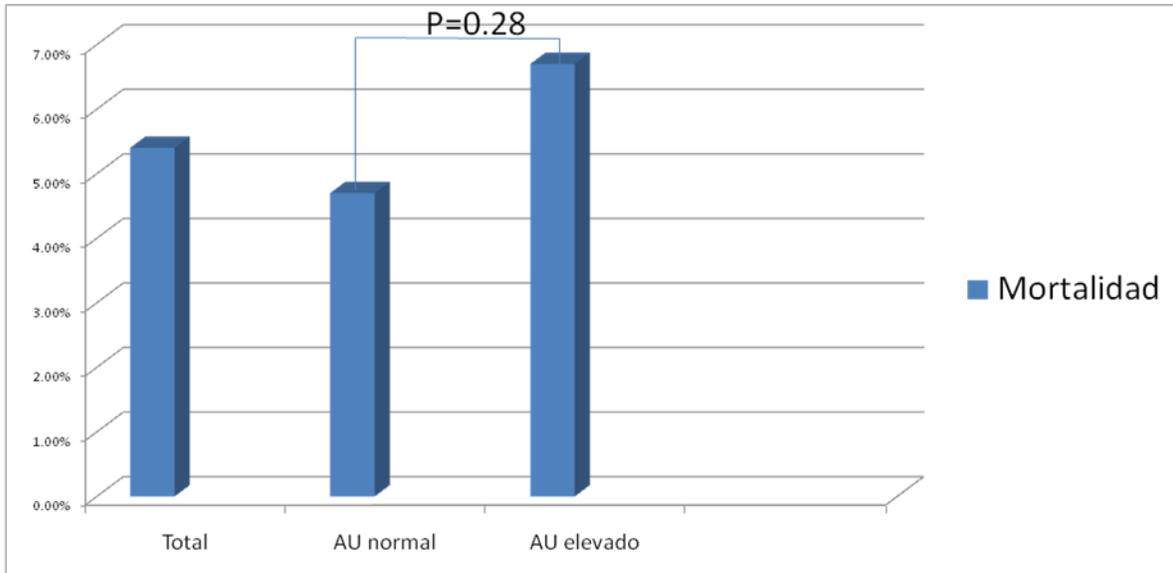


Figura 2. Mortalidad intrahospitalaria y su relación con los niveles séricos de AU.

Tabla 4. Datos de laboratorio de los pacientes sin ácido úrico elevado (Grupo A) y con ácido úrico elevado (Grupo B) mayor de 6.5 mg/dl en UCC

	<b>Total (n=355)</b>	<b>Grupo A (n=236)</b>	<b>Grupo B (n=119)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>CPK Máxima (U/l)</b>	2319(2161-2476)	2275(2083-2466)	2405(2125-2685)	0.441
<b>CPK-MB máxima (ng/ml)</b>	234.5(192-276)	246.3(183-309)	211(191-232)	0.444
<b>Troponina I (ng/ml)</b>	72.8(63-82)	73.9(59-88)	71(63-79)	0.802
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	174.5(164-184)	178(166-190)	167(150-183)	0.27

## DISCUSIÓN

Existen estudios en donde se relaciona los niveles elevados de AU con un peor pronóstico en pacientes con IM. Kojima et al. documentó la relación entre los niveles elevados de AU y la clase de Killip Kimball con resultados similares a los encontrados en nuestro estudio. Sin embargo en estudios anteriores se han incluido pacientes con padecimientos que pueden influir en el análisis del estudio, como pacientes con insuficiencia renal, ya que estos tienen una mayor mortalidad y alteraciones en el metabolismo del AU, por lo que en nuestro estudio se excluyeron los pacientes con historia de insuficiencia renal o que a su ingreso a UCC presentaran una creatinina  $>1.5\text{mg/dl}$  lo cual pudo haber influido en los resultados. También existe en la literatura estudios donde se comparan los niveles elevados de AU con el riesgo de padecer insuficiencia cardiaca, pero en estos se ha incluido a la disfunción diastólica como sinónimo de insuficiencia cardiaca por lo que en nuestro análisis se definió a la insuficiencia cardiaca como una FEVI menor de 50%, sin encontrarse diferencia significativa entre el grupo de AU elevado y el de AU normal.

En nuestros resultados observamos que existe relación entre los niveles séricos de AU y la clase Killip Kimball de tal forma que los pacientes con AU elevado presentaron una mayor clasificación de Killip Kimball. Se relacionó a los pacientes con historial de dislipidemia con mayores niveles séricos de AU al ingreso a UCC. Los pacientes que ingresaron a UCC con IMCEST y con AU elevado tuvieron una menor presión sistólica.

Se observó que el resultado angiográfico óptimo con flujo final TIMI 3 epicárdico fue menor en el grupo de AU elevado (78% vs 83%) así como los flujos TMP 3

miocárdico también fueron menores en el grupo de pacientes del grupo de AU elevado (48.3% vs 56.2%) pero ni el grado de flujo TIMI epicárdico ni el flujo TMP miocárdico alcanzó significancia estadística. Agrupando el resultado angiográfico en flujos TIMI 0-2 vs TIMI 3, se observó una tendencia de que los pacientes con AU normal tuvieron un mejor resultado angiográfico definido como un flujo final TIMI 3 (83.1% vs 77.3%,  $p= 0.123$ ) sin ser significativo.

En nuestro estudio se observó que existe mayor mortalidad en el grupo de AU elevado, sin embargo que ha diferencia de lo reportado en la literatura, no fue estadísticamente significativo. Este resultado pudo haber sido influenciado en que no incluimos pacientes con insuficiencia renal, que se ha demostrado aumentan la mortalidad, así como los niveles de AU.

En el presente estudio se muestra que puede existir una influencia adversa de los niveles de ácido úrico elevados en la obtención de la perfusión miocárdica óptima después de una ACTP primaria, sin ser estadísticamente significativo. Lo anterior deberá valorarse con un estudio de mayor escala.

Una posible limitante de este estudio es que se trata de la experiencia de un solo centro lo cual difiere en las características demográficas, incluyendo el grupo étnico con respecto a estudios similares realizados en otros centros de investigación.

## BIBLIOGRAFÍA

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.
3. Braunwald. "Tratado de cardiología". 8ª edición vol 2. Pag:1209-1211.
4. Libby P. "Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes". *Circulation*. 2001; 104:365
5. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. "ACC/AHA Guideline update for the management of the patients whit 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. Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). "Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST". *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(3):1- 47
7. Horacio Pomes. "Revascularización coronaria *versus* reperfusión miocárdica en el infarto agudo de miocardio". *Revista Argentina de Cardiología*. Vol 77 N° 3 / Mayo-junio 2009
8. Joshua M, Hare, Richard J, Johnson. "Uric Acid Predicts clinical outcome in heart failure. Insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology". *Circulation*. 2003; vol 107: 1951- 1953.

9. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD. "Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis?". *Atherosclerosis*. 2000; 148:131- 139.
10. Powers SK, Quindry JC, Kavazis AN. "Exercise-induced cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury". *Free Radic Biol Med* 2008;44:193-201.
11. Downey JM. "Free radicals and their involvement during long-term myocardial ischemia and reperfusion". *Annu Rev Physiol* 1990;52:487- 504.
12. Granger DN, Rutili G, Mc Cord JM. "Superoxide radicals in feline intestinal Ischemia". *Gastroenterology* 1981; 81: 22-29.
13. Livan Delgado-Roche, Gregorio Martínez - Sánchez. "Papel de las especies reactivas del oxígeno en el daño al miocardio inducido por isquemia/reperfusión". *Revista Argentina de Cardiología* 2010;78:54-60.
14. Parks D, Granger D. "Ischemia induced vascular changes: role of xhantine oxidase and hydroxyal radicals". *Am J Physiol* 1983; 245: 285-288.
15. I. K. De Scheerder, MD, PhD, A. M. M. van de Kraay, et al. "Myocardial Malondialdehyde and Uric Acid Release After Short-Lasting Coronary Occlusions During Coronary Angioplasty: Potential Mechanisms for Free Radical Generation". *The American Journal of Cardiology*. 1991.Vol 68, 392 – 395.
16. Chiara Lazzeri. "Uric acid in the acute phase of ST elevation myocardial infarction submitted to primary PCI: Its prognostic role and relation with inflammatory markers: A single center experience". *International Journal of Cardiology* 138 (2010) 206–216.

17. Kojima S, Sakamoto T. et al. "Prognostic usefulness of seric uric acid after acute myocardial infarction". *Am J Cardiol.* 2005; 96 (4): 489 – 95.
18. MY Nadkar, VI Jain. "Serum Uric Acid in Acute Myocardial Infarction". *JAPI* Vol. 56, octubre 2008.
19. Puddu Pe. Lanti M, Menotti 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.