



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**“CORRELACION Y ASOCIACION ENTRE EL GRADO DE DISFUNCION VENTRICULAR
IZQUIERDA CON LOS NIVELES SERICOS DE ACIDO URICO”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

DRA. ISTAR GUZMAN SANCHEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS:

DR. ALBERTO FRANCISCO RUBIO GUERRA

DR. GERMAN VARGAS AYALA

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**CORRELACION Y ASOCIACION ENTRE EL GRADO DE DISFUNCION VENTRICULAR
IZQUIERDA CON LOS NIVELES SERICOS DE ACIDO URICO**

DR. ISTAR GUZMAN SANCHEZ

Vo. Bo.

DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA INTERNA

Vo. Bo.

DR. ANTONIO FRAGA MOURET

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

**CORRELACION Y ASOCIACION ENTRE EL GRADO DE DISFUNCION VENTRICULAR
IZQUIERDA CON LOS NIVELES SERICOS DE ACIDO URICO**

DRA. ISTAR GUZMAN SANCHEZ

Vo. Bo.

DR. ALBERTO FRANCISCO RUBIO GUERRA

JEFE DE ENSEÑANZA DEL
HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN

Vo. Bo.

DR. GERMAN VARGAS AYALA

JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL TICOMAN

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mi padre por su ejemplo, apoyo y sustento a lo largo de mi formación académica y por compartir su experiencia, sabiduría y brindarme enseñanzas en la vida diaria.

A mi madre por su comprensión, cariño y por estar presente en los momentos difíciles.

A mis amigos y hermanos por su amistad, paciencia y por ser un respaldo siempre.

A mis asesores por su orientación y dedicación para que este trabajo fuera posible.

Al Dr. Lozano por brindarme la oportunidad de ser especialista, por creer en mi trabajo y desempeño y enseñarme que todo se obtiene a base de esfuerzo, constancia, responsabilidad y dedicación.

PORTADA

DEDICATORIA

INDICE

Resumen.....	1
Abstract.....	2
Introducción.....	3
Marco teórico.....	3
Planteamiento del problema.....	12
Pregunta de investigación.....	13
Justificación.....	13
Hipótesis.....	14
Objetivos.....	15
Material y métodos.....	15
Diseño de estudio.....	15
Definición de variables.....	17
Tipo de muestreo.....	17
Procedimientos.....	17
Análisis estadístico.....	18
Cálculo del tamaño de muestra.....	18
Resultados.....	19
Discusión.....	26
Conclusiones.....	27
Referencias bibliográficas.....	28
Anexos	
Cronograma de actividades.....	30
Hoja de recolección de datos.....	31

RESUMEN

Introducción. La insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) se puede definir como una anomalía de la estructura o función que lleva a la deficiencia del corazón para suministrar oxígeno a un ritmo acorde con los requisitos de los tejidos metabolizantes, a pesar de las presiones de llenado normales. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE) se define como el volumen de eyección dividido por el volumen diastólico final de la cámara ventricular relevante. Entre más severa es la disfunción sistólica, está más reducida la fracción de eyección y mayores los volúmenes al final de la sístole y diástole. Se ha publicado un consenso sobre la importancia de la valoración de la disfunción diastólica en pacientes con Insuficiencia Cardiaca con FE conservada (IC-FEC). Muchos estudios epidemiológicos están asociados al incremento de ácido úrico sérico con el incremento del rango de eventos cardiovasculares y mortalidad en aquellos con riesgo conocido o elevado de enfermedad vascular y entre voluntarios sanos. Hay una fuerte evidencia que respalda el rol de la vía de la xantina oxidasa en la falla cardiaca.

Objetivo. Correlacionar los niveles de ácido úrico con los diferentes grados de disfunción cardiaca y el porcentaje de fracción de eyección en pacientes con ICC.

Hipótesis. Existe correlación y asociación entre los niveles séricos de ácido úrico con el grado de disfunción diastólica y el porcentaje de FE en paciente con ICC.

Diseño del estudio: Descriptivo, observacional, transversal, analítico y retrolectivo.

Material y métodos. Se determinó una muestra de 24 pacientes con diagnóstico de ICC a los que se les había realizado estudio de ecocardiograma y se recolectaron los datos de quienes presentaron disfunción ventricular izquierda tanto diastólica como sistólica, así como se obtuvieron los datos de la edad del paciente, el sexo y los niveles de ácido úrico.

Análisis estadístico. Las variables nominales y numéricas se expresaron en frecuencia, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión. Para la correlación se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y la correlación lineal. Para evaluar la asociación de las variables cualitativas se utilizó χ^2 . Se consideró significancia estadística un nivel de confianza del 95% y un α de .05.

Resultados. Se encontró correlación negativa entre el nivel de ácido úrico y la FEVI% (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo) con una $r = -0.71$, con una $p < 0.01$. La RM indica que la Hiperuricemia es un factor de riesgo para Falla cardiaca: RM (razón de momios) = 6.4 (95% IC 1.09, 37.7). Observamos la diferencia de la presencia de falla cardiaca con hiperuricemia vs sin hiperuricemia. Se encontró asociación entre la Hiperuricemia y la disfunción diastólica $\chi^2 = 5.23$, $p < 0.05$. La RM indica que la Hiperuricemia es un factor de riesgo para Disfunción diastólica: RM = 8 (95% IC 1.21, 52.6). Observamos la diferencia de la presencia de Disfunción diastólica con hiperuricemia vs sin hiperuricemia.

Conclusiones. Se concluye que existe correlación negativa estadísticamente significativa entre el nivel sérico de ácido úrico y el % de la FEVI, así como se encontró asociación Hiperuricemia y la presencia de Falla cardiaca y se encontró asociación entre la Hiperuricemia y la presencia de Disfunción diastólica, en comparación con los sujetos que no presentaron hiperuricemia.

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica.

ABSTRACT

Introduction. Heart failure can be defined as an abnormality of the structure or function that leads to deficiency of the heart to supply oxygen at a rate commensurate with the requirements of metabolizing tissues heart, despite normal filling pressures. The ejection fraction of the left ventricle (EF is defined as stroke volume divided by end-diastolic volume of the ventricular chamber relevant. Whereas more severe systolic dysfunction more reduced ejection fraction and higher volumes at the end of the systole and diastole. It has been published a consensus on the importance of the assessment of diastolic dysfunction in patients with heart failure with preserved EF (HF-SCF). Many epidemiological studies are associated with increased serum uric acid with increasing range cardiovascular events and mortality in those with known or high risk of vascular disease and from healthy volunteers. There is strong evidence supporting the role of xanthine oxidase pathway in heart failure.

Objective. To correlate uric acid levels with different degrees of cardiac dysfunction and the percentage of ejection fraction in patients with CHF.

Hypothesis. There are a correlation and association between serum levels of acid with the degree of diastolic dysfunction and the percentage of EF in patients with CHF

Study Design: Descriptive, observational, transversal analytic and retrolective.

Material and methods. We determined a sample of 24 patients diagnosed with heart failure who had undergone echocardiography study and data were collected left ventricular dysfunction who presented both diastolic and systolic and we obtained the patient's age, sex and uric acid levels.

Statistical Analysis. Nominal and numeric variables were expressed in frequency, using measures of central tendency and dispersion. We used Pearson correlation coefficient and the linear correlation. To evaluate the association of qualitative variables used χ^2 . Statistical significance was considered a confidence level of 95% and an α of .05

Results. Negative correlation was found between uric acid level and LVEF% with $r = - 0.71$, with $p < 0.01$. The OR (Odds ratio) indicated that hyperuricemia is a risk factor for heart failure: OR = 6.4 (95% CI 1.09, 37.7). We observed the difference in the presence of heart failure with hyperuricemia vs without hyperuricemia. There was an association between diastolic dysfunction and hyperuricemia $\chi^2 = 5.23$, $p < 0.05$. The OR indicated that hyperuricemia is a risk factor for diastolic dysfunction: OR = 8 (95% CI 1.21, 52.6). We noted the difference in the presence of diastolic dysfunction with hyperuricemia vs without hyperuricemia.

Conclusions. We concluded that there is statistically negative correlation between serum uric acid and the% LVEF and Hyperuricemia association was found and the presence of heart failure and we found association between hyperuricemia and the presence of diastolic dysfunction, compared with subjects showed no hyperuricemia.

Keywords: Heart failure, ejection fraction, left ventricular diastolic dysfunction.

INTRODUCCIÓN

Marco teórico

La insuficiencia cardiaca (IC) se puede definir como una anomalía de la estructura o función que lleva a la deficiencia del corazón para suministrar oxígeno a un ritmo acorde con los requisitos de los tejidos metabolizantes, a pesar de las presiones de llenado normales. Se define clínicamente como un síndrome en el cual los pacientes presentan síntomas típicos (por ejemplo, disnea, edema de tobillos y fatiga) y signos (incremento de presión venosa yugular, estertores pulmonares, desplazamiento del latido de punta) que resultan de una anomalía en la estructura o función cardiaca (tabla 1).

Tabla 1. Definición de Insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico en el que los pacientes presentan las siguientes características:

Síntomas típicos de insuficiencia cardiaca

(falta de aire en reposo o durante el ejercicio, fatiga, cansancio, inflamación de tobillos)

y

Signos típicos de insuficiencia cardiaca

(taquicardia, taquipnea, estertores pulmonares, derrame pleural, elevación de la presión yugular venosa, edema periférico, hepatomegalia)

y

Evidencia objetiva de una anomalía estructural o funcional del corazón en reposo

(cardiomegalia, tercer sonido, soplos cardiacos, anomalías electrocardiográficas, concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos)

Dickstein K et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008)

Aproximadamente el 1-2% de la población adulta en los países desarrollados tiene insuficiencia cardiaca, con el aumento de la prevalencia de $\geq 10\%$ entre las personas

mayores de 70 años de edad o más. La enfermedad arterial coronaria es la causa de aproximadamente dos tercios de los casos de IC sistólica, aunque en muchos casos la hipertensión y la diabetes mellitus (DM) probablemente sean factores contribuyentes. La demostración de la causa de base es la parte central en el diagnóstico de falla cardíaca y es crucial para el manejo terapéutico. La principal terminología utilizada para describir insuficiencia cardíaca es histórica y está basada en la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE). Matemáticamente, FE se define como el volumen de eyección dividido por el volumen diastólico final de la cámara ventricular relevante. Entre más severa es la disfunción sistólica está más reducida la fracción de eyección y mayores los volúmenes al final de la sístole y diástole. La FE es importante no sólo por el pronóstico sino también porque la mayoría de los ensayos clínicos están basados en la FE y sólo en éstos la terapia se ha demostrado efectiva principalmente con FE <35%. Otros ensayos recientes han involucrado a paciente con FE <40-45% sin otra anomalía cardíaca y algunos no tiene FE completamente normal (considerada mayor de 50%), pero tampoco tienen una reducción mayor de la función sistólica. Por este motivo se agregó el término de Insuficiencia Cardíaca con FE preservado, la es más difícil de diagnosticar que la IC con FE reducida porque es en gran medida por exclusión. Los pacientes con una FE en el rango de 35-50% representan “una área gris” probablemente cursen con disfunción sistólica primaria leve¹.

Los términos usados para describir los diferentes tipos de falla cardíaca pueden ser confusos. Por este motivo el término de insuficiencia cardíaca se utiliza para describir el la sintomatología del síndrome de acuerdo a la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA), aunque el paciente se refiere asintomático con el tratamiento (tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de la insuficiencia cardiaca según la anomalía estructural (ACC/AHA) según síntomas relacionados con la capacidad funcional (NYHA).

Estadios de la insuficiencia cardiaca según la clasificación de la ACC/AHA		Clasificación funcional de la NYHA. Signos	
Estadio de la insuficiencia cardiaca basada en la estructura y el daño en el músculo cardiaco		Severidad basada en síntomas y actividad física	
Estadio A	Con alto riesgo de insuficiencia cardiaca. Anomalia estructural o funcional no identificada; sin signos ni síntomas	Clase I	Sin limitación de la actividad física. El ejercicio físico normal no causa fatiga, palpitaciones o disnea
Estadio B	Enfermedad cardiaca estructural desarrollada claramente en relación con insuficiencia cardiaca, pero sin signos ni síntomas	Clase II	Ligera limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; la actividad física normal causa fatiga, palpitaciones o disnea
Estadio C	Insuficiencia cardiaca sintomática asociada a enfermedad estructural subyacente	Clase III	Acusada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo; cualquier actividad física provoca la aparición de los síntomas
Estadio D	Enfermedad cardiaca estructural avanzada y síntomas acusados de insuficiencia cardiaca en reposo a pesar de tratamiento médico máximo	Clase IV	Incapacidad de realizar actividad física; los síntomas de la insuficiencia cardiaca están presentes incluso en reposo y aumentan con cualquier actividad física

Dickstein K et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008)

En la práctica clínica habitual se emplean distintas pruebas para confirmar o descartar el diagnóstico de IC. Estas pruebas generalmente son más sensibles en la detección de la IC con la fracción de eyección reducida. Los hallazgos diagnósticos suelen ser menos concluyentes en los pacientes con Insuficiencia Cardiaca con Fracción de Eyección Conservada (IC-FEC). La ecocardiografía es el método más eficaz para la evaluación de la disfunción sistólica y diastólica.

El término ecocardiografía se utiliza para referirse todas las técnicas de imagen cardiaca por ultrasonidos e incluye el Doppler pulsado y de onda continua, el Doppler color y el

Doppler tisular (TDI). La confirmación del diagnóstico de IC o disfunción cardiaca mediante ecocardiografía es imprescindible y debe realizarse con prontitud ante la sospecha de IC. Además de su amplia disponibilidad, la ecocardiografía es una técnica no invasiva y segura que proporciona abundante información sobre la anatomía cardiaca (volúmenes, geometría, masa), la movilidad de las paredes y la función valvular. Esta prueba proporciona información fundamental sobre la etiología de la IC. En general, el proceso para determinar el diagnóstico de IC debe incluir la realización de una ecocardiografía. Cuando se pretende valorar la función ventricular, la determinación de la FEVI (valor normal, > 45-50%) es la prueba más práctica porque permite diferenciar a los pacientes con disfunción sistólica de los que tienen la función sistólica conservada. Sin embargo, el punto de corte es relativamente arbitrario. La valoración de la función diastólica mediante la evaluación de los patrones de llenado ventricular permite detectar anomalías en la función diastólica o de llenado en pacientes con IC, que pueden ser la alteración predominante de la función cardiaca y, por lo tanto, confirmar el tercer componente necesario para el diagnóstico de IC. Esto se refiere especialmente a los pacientes sintomáticos con la FEVI conservada. La Heart Failure Association ha publicado recientemente un documento de consenso sobre la importancia de la valoración de la disfunción diastólica en pacientes con Insuficiencia Cardiaca con FE conservada (IC-FEC).

Se han descrito tres tipos de patrones anormales de llenado en pacientes en ritmo sinusal:

1) En las fases iniciales de la disfunción diastólica se observa frecuentemente un patrón de relajación miocárdica «reducida», con una disminución de la máxima velocidad transmitral de la onda E, un aumento compensatorio en la velocidad auricular inducida (A) y, por lo tanto, una disminución del cociente E/A; es frecuente en la hipertensión y en individuos de edad avanzada y generalmente se asocia con presiones normales o bajas de llenado ventricular izquierdo. 2) En pacientes con la presión auricular izquierda elevada (resistencia

ventricular izquierda reducida, sobrecarga de volúmenes, insuficiencia mitral), puede aparecer un patrón de «llenado restrictivo» con elevación de la velocidad máxima E, un intervalo de deceleración E acortado y un acusado incremento del cociente E/A. 3) En los pacientes con un patrón intermedio entre relajación reducida y llenado restrictivo, el cociente E/A y el intervalo de deceleración pueden ser normales; es el llamado «patrón de llenado seudonormalizado». Este patrón puede distinguirse del patrón normal de llenado mediante el análisis de otras variables observadas mediante Doppler convencional, como el flujo venoso pulmonar, o mediante Doppler tisular del movimiento del plano mitral. La ecocardiografía con Doppler permite calcular la presión sistólica arterial pulmonar, que se deriva del cálculo de la presión sistólica ventricular derecha estimada a partir de la máxima velocidad del flujo regurgitante de la tricúspide, presente en la mayoría de los sujetos. Permite también valorar el volumen de eyección y el gasto cardiaco mediante el cálculo de la integral velocidad-tiempo (IVT) del flujo aórtico. La ecocardiografía tiene un papel importante en la confirmación del diagnóstico de IC-FEC. El diagnóstico de IC-FEC debe cumplir tres condiciones:

- Presencia de signos y/o síntomas de IC crónica.
- Presencia de una función sistólica ventricular izquierda normal o ligeramente alterada (FEVI \geq 45-50%).
- Evidencia de disfunción diastólica (relajación anormal del ventrículo izquierdo o rigidez diastólica) ².

A pesar de que la disfunción diastólica no es poco común en paciente con grosor de la pared normal, la hipertrofia ventricular izquierda es una de las causas más importantes para esta. En pacientes con falla cardiaca diastólica, la hipertrofia concéntrica o el remodelado se pueden observar. En contraste la hipertrofia excéntrica está usualmente presente en

pacientes con fracción de expulsión deprimida. Debido a la alta prevalencia de hipertensión sobretodo en población adulta mayor, la hipertrofia del ventrículo izquierdo es común y la cardiopatía hipertensiva es la anormalidad más común que conlleva a insuficiencia cardiaca diastólica³.

También en análisis multivariados de las variables clínicas han ayudado a identificar los predictores de supervivencia más importantes y se han desarrollado y validado modelos pronósticos. El descenso de la FE del ventrículo izquierdo, el empeoramiento de la clase funcional, el grado de hiponatremia, disminución del hematocrito, profundidad del QRS en las 12 derivaciones del electrocardiograma, hipotensión crónica, taquicardia en reposo, son parámetros que se reconocen como pronósticos. A pesar de que los niveles elevados de factores neurohormonales se han asociado con altos rangos de mortalidad, los exámenes de rutina de las neurohormonas como norepinefrina o endotelina no son accesibles ni útiles en el manejo clínico⁴.

Estudios recientes han demostrado que la insuficiencia cardiaca está asociada con hiperuricemia, correlacionado con el estrés oxidativo. La hiperuricemia se asoció con empeoramiento de las mediciones hemodinámicas, como el incremento de la presión auricular derecha, y el descenso del índice cardiaco entre pacientes con hipertensión pulmonar primaria, incremento de la presión auricular izquierda y derecha en pacientes con cardiopatía isquémica o cardiomiopatía dilatada en pequeñas series de casos. Un estudio japonés en hombres mostró asociación entre los niveles de ácido úrico e hipertrofia del ventrículo izquierdo. Entre los pacientes con IC establecida, hiperuricemia es un factor de riesgo para resultados adversos, incluida la mortalidad. Se demostró en un estudio que la hiperuricemia en los adultos jóvenes puede ser un marcador de disfunción ventricular izquierda subsecuente ⁵.

El ácido úrico es el producto final oxidación del catabolismo de las purinas en los seres humanos y en los primates superiores. El último paso metabólico, la conversión de hipoxantina en ácido úrico está regulada por la enzima xantina oxidoreductasa (XO). Como parte de este proceso se producen especies reactivas de oxígeno (figura 1). Existen varios mecanismos involucrados en la hiperuricemia inducida por la insuficiencia cardíaca. El aumento producción ácido úrico puede deberse al incremento en el sustrato de XO y la sobre regulación y aumento en su actividad. Cuando se libera a partir de tejido necrótico, el ácido úrico puede producir efectos adversos adicionales en el sistema cardiovascular y puede mediar la respuesta inmune ⁶.

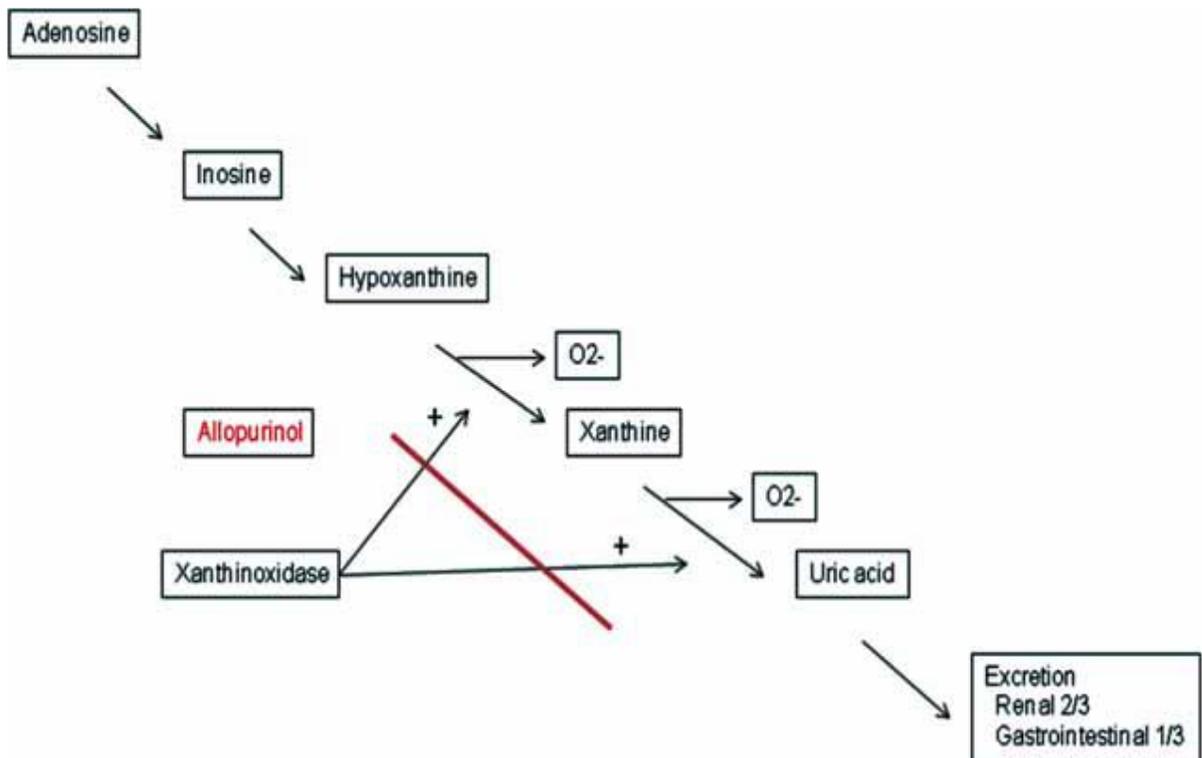


FIGURA 1. Síntesis de ácido úrico: En los seres humanos el ácido úrico es el paso final de metabolismo de las purinas, catalizada por xantinoxidasa que también produce superóxido. La xantinoxidasa es inhibida por alopurinol.

La hiperuricemia en pacientes con insuficiencia cardíaca también se ha demostrado que se debe: disminución de la excreción renal e incremento por uso de diuréticos (sobre todo de asa). Los niveles elevados de reactivos oxidados o radicales libres de oxígeno (RO) y un

estrés oxidativo alto, se han asociado con el remodelado ventricular y progresivo deterioro de la función ventricular ⁷.

La disfunción ventricular altera los canales iónicos de membrana, las enzimas relacionadas con la homeostasis del calcio intracelular a nivel de miocitos y disminuyendo la sensibilidad al calcio de los miofilamentos cardíacos⁸. En la insuficiencia cardíaca, la xantina oxidasa (XO) es una importante fuente de radicales libres. La XO cataliza el catabolismo de las purinas con la producción final de ácido úrico y superóxidos⁹.

Muchos estudios epidemiológicos están asociados al incremento de ácido úrico sérico con el incremento del rango de eventos cardiovasculares y mortalidad en aquellos con riesgo conocido o elevado de enfermedad vascular y entre voluntarios sanos. El incremento de la actividad de la xantina oxidasa (XO) causa desacoplamiento mecanoenergético y disfunción vascular con falla circulatoria. Por lo que hay alternativa para mejorar la función cardíaca mediante su inhibición. El prototipo inhibidor, el alopurinol, ha sido la piedra angular en el manejo de gota y las condiciones asociadas a hipeuricemia por varias décadas, los datos más recientes indican que la XO también juega un papel importante en el rol de varias formas de isquemia y otros tipos de lesiones vasculares, enfermedades inflamatorias e insuficiencia cardíaca crónica¹⁰.

Un estudio realizado en pacientes con cardiomiopatía dilatada encontró asociación los niveles elevados de ácido úrico con la disfunción diastólica, y no encontró correlación entre el ácido úrico y volúmenes del ventrículo izquierdo, fracción de eyección, o el volumen sistólico así como se consideró que la inhibición de la xantina oxidasa en pacientes con IC podría teóricamente resultar en una mejora de la función diastólica ¹¹.

Otro estudio asoció con la hipertrofia ventricular izquierda en las mujeres con hipertensión esencial, pero no en los sujetos masculinos. El estrés oxidativo o las hormonas sexuales

podrían explicar esta asociación, aunque los mecanismos subyacentes no fueron determinados en el estudio¹².

La terapia con diuréticos es otro posible factor de confusión en el metabolismo del ácido úrico. Está documentado que los diuréticos de asa producen efectos diuréticos potentes a costa de empeoramiento de la función renal en la insuficiencia cardíaca. Además las tiazidas y diuréticos de asa causan una elevación dependiente de la dosis de los niveles de ácido úrico mediante el aumento de su reabsorción tubular en el contexto de depleción de volumen. Se encontró en un estudio que hubo una relación inversa entre los niveles séricos de ácido úrico y mediciones la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca. La fuerte correlación entre la los niveles séricos de ácido úrico y los niveles de la depuración de creatinina y BUN sugieren que estas concentraciones reflejan una alteración de la función renal en pacientes con IC¹³.

Si se demuestra que la hiperuricemia puede predecir de forma independiente el riesgo para los individuos con marcadores subclínicos de insuficiencia cardíaca, puede permitir la detección temprana, el tratamiento y quizás la prevención de la IC clínica.

Considerando que las fuentes de radicales libres son variadas, la inhibición de la XO, puede usarse junto con otro tipo de antioxidantes que aborden otra vías de producción de sustancias oxidantes, para alcanzar una mayor disminución de estrés oxidativo, que parece importante en la progresión de la insuficiencia cardíaca. Las razones para utilizar inhibidores de la xantina oxidasa en nuevos estudios sobre insuficiencia cardíaca son varias:

- 1.- Niveles elevados de ácido úrico se correlacionan con aumento de mortalidad y la utilización de inhibidores de la XO, parece tener efectos beneficiosos (con resultados contradictorios).

2.- Alopurinol y su metabolito activo oxipurinol, son fármacos bien conocidos y relativamente seguros, con décadas de utilización a nivel clínico, incluidos pacientes con insuficiencia cardíaca¹⁴.

Se justifican estudios adicionales para confirmar el papel de hiperuricemia en el desarrollo de disfunción endotelial. Sin embargo, la magnitud del riesgo de IC asociada a hiperuricemia entre los pacientes relativamente jóvenes es lo suficientemente grande como para justificar la medición de ácido úrico en suero en cualquier estratificación de riesgo en el ámbito clínico y de la población. Se necesitan ensayos prospectivos futuros para mostrar si el tratamiento de la hiperuricemia en los adultos más jóvenes con cuadro subclínico insuficiencia cardiaca puede prevenir el desarrollo posterior de la IC clínica ^{15,16}.

Planteamiento del problema

Hay necesidad de un marcador pronóstico en la ICC con ventaja que sea efectivo a menor costo. Al momento la evidencia sugiere que el ácido úrico es un marcador independiente para el pronóstico adverso en la falla cardiaca de acuerdo a la severidad. Aún se desconoce si el ácido úrico (AU) es sólo un marcador de pobre pronóstico o si es un participante activo en la patogénesis de la enfermedad. Los estudios pioneros han planteado la posibilidad de prevenir la falla cardiaca a través del uso de agentes que disminuyen los niveles ácido úrico denominados inhibidores de la xantina oxidasa o uricosúricos, sin embargo aún hay conflicto en si la reducción de AU puede resultar en un efecto medible. Los niveles de ácido úrico, independientemente de la función renal han mostrado predecir el pronóstico comparado con otros parámetros bien establecidos del estatus y la capacidad de ejercicio. Los niveles >9.5 mg/dl predicen la mortalidad en pacientes con ICC estable con una razón

de riesgo del 7.1. los pacientes con falla cardiaca con AU >13.5 tienen un riesgo relativo de mortalidad que es 18 veces más alta en pacientes que con ácido úrico menor de 6.7. Sin embargo, el umbral de ácido úrico en la predicción de los resultados más pobres no se ha establecido hasta la fecha y las diferentes fuentes proporcionadas varios puntos de corte 6.5, 7 y 9mg/dl, así mismo no se ha determinado si el incremento de ácido úrico se relaciona con el nivel de reducción de la FE sobre todo en pacientes con FEVI >50% y en aquellos con diferente grado de disfunción diastólica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En base a los antecedentes planteados, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe un incremento en los niveles séricos de ácido úrico asociado con el grado de disfunción ventricular tanto sistólica como diastólica en pacientes con ICC?

JUSTIFICACIÓN

Se han realizado varios estudios en pacientes con ICC que han observado un incremento de ácido úrico en pacientes con ICC llama la atención el elevado nivel de corte que se ha establecido en algunos de ellos como mejor predictor de mortalidad. Estos niveles los hemos observado sólo en casos muy extremos de ICC y pueden estar asociados a defectos acentuados de perfusión renal y sistémicos, los que producen aumento de la síntesis de ácido úrico por hipoxia celular y disminución de su excreción renal, ya que se han estudiado a pacientes con FE <25 % y en otros con FE <40%. Por lo tanto, en estos estudios, la hiperuricemia puede ser un reflejo de una enfermedad más avanzada y no necesariamente su asociación con mortalidad se puede atribuir a que el mecanismo xantinoxidasa sea

importante en el pronóstico, no se han realizado estudios en pacientes con ICC y FE >40% así mismo en un estudio inicial sólo se encontró correlación entre los niveles de ácido úrico y disfunción diastólica por cardiopatía isquémica. Así no se ha establecido un beneficio con el tratamiento profiláctico con alopurinol en pacientes con falla cardiaca, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) mencionan su uso sin embargo su seguridad aún se desconoce en ICC con FE reducida. Es por eso que esta investigación estudia a pacientes con diferentes grados de disfunción diastólica o ICC con FE conservada y en pacientes con ICC sistólica y los diferentes porcentajes de FE y su correlación con los niveles de ácido úrico siendo pacientes atendidos en los hospitales de la Secretaría de Salud del Distrito Federal, fue un estudio factible ya que la cuantificación de ácido úrico es un análisis disponible en todos los hospitales y con bajo costo.

HIPÓTESIS

HIPOTESIS NULA

No existe correlación ni asociación entre los niveles séricos de ácido úrico con el grado de disfunción diastólica ni con el porcentaje de FE en pacientes con ICC

HIPOTESIS ALTERNA

Existe correlación y asociación entre los niveles séricos de ácido úrico con el grado de disfunción diastólica y con el porcentaje de FE en pacientes con ICC

OBJETIVOS

2.5.1 OBJETIVO GENERAL

- Correlacionar los niveles de ácido úrico con los diferentes grados de disfunción cardiaca y el porcentaje de fracción de eyección en pacientes con ICC

2.5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la correlación entre el nivel de ácido úrico y el % de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- Determinar la asociación de la Hiperuricemia con la Insuficiencia cardiaca.
- Establecer la asociación de los niveles de ácido úrico con la filtración glomerular en estos pacientes

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se diseñó un estudio:

- Descriptivo
- Observacional
- Transversal
- Retrolectivo

Se realizó en pacientes con Insuficiencia Cardiaca que presentaban disfunción ventricular izquierda ya se diastólica o sistólica valorada por estudio de ecocardiograma.

El estudio se llevó a cabo de agosto de 2012 a febrero del 2013, se realizó en el Hospital General de Xoco y Ticomán de la Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Criterios de inclusión:

- Edad de 40 años – 80 años, ambos géneros con antecedente de ICC o reciente diagnóstico según los criterios del American College of Cardiology Committee (ACC) y European Society of Cardiology (ESC)

Criterios de exclusión:

- Enfermedad neoplásica de cualquier origen
- Enfermedad respiratoria crónica
- Insuficiencia hepática
- Enfermedad renal crónica con creatinina mayor de 2 mg/dl o depuración <30 ml/min
- Antecedente de gota o tratamiento previo con alopurinol
- Desórdenes hemolíticos
- Infecciones
- Fibrilación auricular

Criterios de eliminación:

- Datos insuficientes para el análisis

Definición de variables

Variable	Definición	Escala de medición	Prueba estadística
Ácido Úrico	Nivel sérico de ácido úrico en mg/dl	Cuantitativa continua	Coeficiente de correlación de Pearson
FEVI	Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en %	Cuantitativa continua	Coeficiente de correlación de Pearson
Falla Cardíaca	FEVI menor del 50% (mayor o menor)	Cualitativa dicotómica	Chi-cuadrada
Disfunción diastólica	Disfunción diastólica Si No	Cualitativa Dicotómica	Chi-cuadrada

Tipo de muestreo

En función del universo para la obtención de la muestra y para satisfacer las características requeridas para el ingreso al estudio, se realizó un muestro no probabilístico del tipo serie de casos consecutivos.

Procedimientos

1. Se captaron pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión de la consulta externa y de hospitalización como Hospital General de Xoco y Ticoman, se revisaron los niveles de ácido úrico y hallazgos encontrados en el ecocardiograma.

2. Se recabaron datos en la hoja de recolección.
3. Posteriormente fueron capturados a través de EXCEL.

Análisis estadístico

Las variables nominales y numéricas se expresaron en frecuencia, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión.

Para la correlación se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y la correlación lineal.

Para evaluar la asociación de las variables cualitativas se utilizó X^2 .

Se consideró significancia estadística un nivel de confianza del 95% y un α de 0.05

Cálculo del tamaño de la muestra

Tamaño de la muestra $N= 24$

$$n = \frac{z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2}$$

$Z_{\alpha} = 1.96$ ($\alpha=.05$)

$P=$ prevalencia estimada de falla cardiaca en otras poblaciones 12% (.12)

$d= 10\%$ (.10), se espera que en pacientes con hiperuricemia la prevalencia aumente hasta el 22%

$N = 20$, considerando 20% de pérdidas: 24

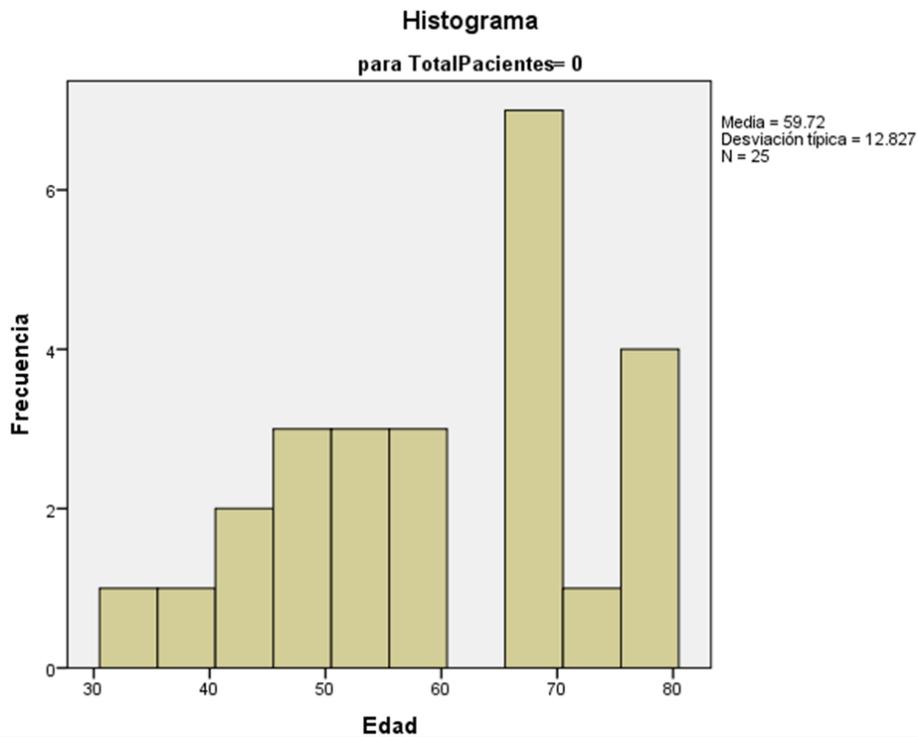
RESULTADOS

La media de edad de la muestra fue de 59 ± 12 años.

La variable edad fue asimétrica dado que estuvo sesgada a la derecha.

TotalPacientes		Estadístico	Error típ.	
Edad	0	Media	59.72	
		Intervalo de confianza para la media al 95%		
		Límite inferior	54.43	
		Límite superior	65.01	
		Media recortada al 5%	60.06	
		Mediana	59.00	
		Varianza	164.543	
		Desv. típ.	12.827	
		Mínimo	33	
		Máximo	80	
		Rango	47	
		Amplitud intercuartil	21	
		Asimetría	-.365	.464
		Curtosis	-.751	.902

Tabla No. 1: Características de la variable edad de la muestra.

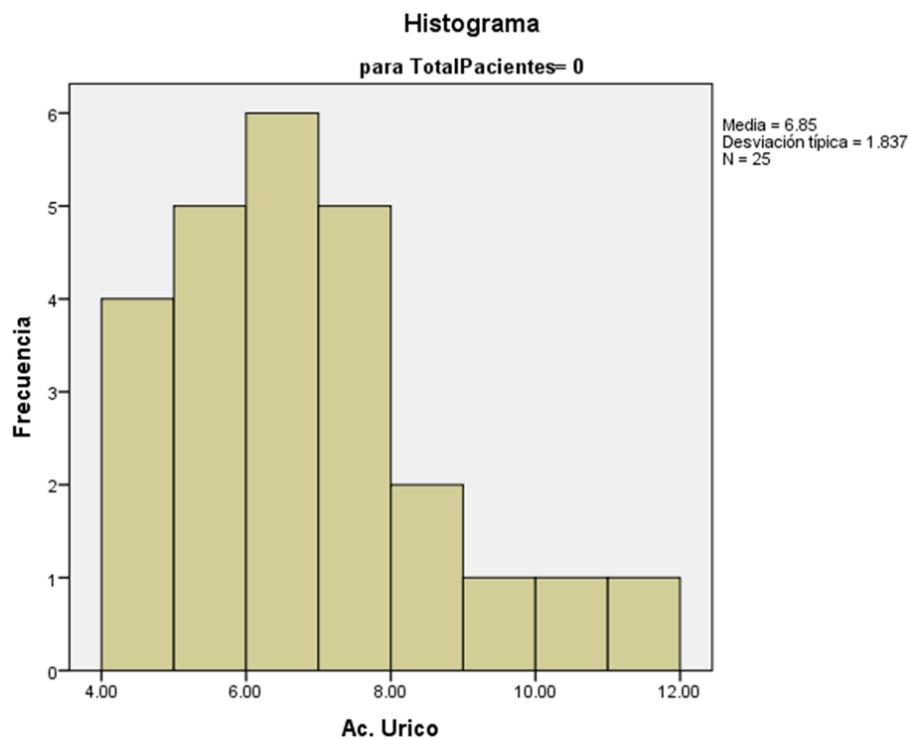


Gráfica No. 1: Se observa la distribución de la variable Edad la cual fue asimétrica. La edad con mayor frecuencia estuvo alrededor de los 70 años.

La media del nivel de ácido úrico fue 6.8 ± 1.8 mg/dl, por debajo del nivel de hiperuricemia. La variable Ac. Úrico fue asimétrica, sesgada a la izquierda.

Ac. Úrico	0	Media	6.8520	.36743
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior Límite superior	6.0937 7.6103
		Media recortada al 5%	6.7556	
		Mediana	6.7000	
		Varianza	3.375	
		Desv. típ.	1.83714	
		Mínimo	4.20	
		Máximo	11.30	
		Rango	7.10	
		Amplitud intercuartil	2.15	
		Asimetría	.871	.464
		Curtosis	.391	.902

Tabla No. 2: Características de la variable Ácido úrico de la muestra.

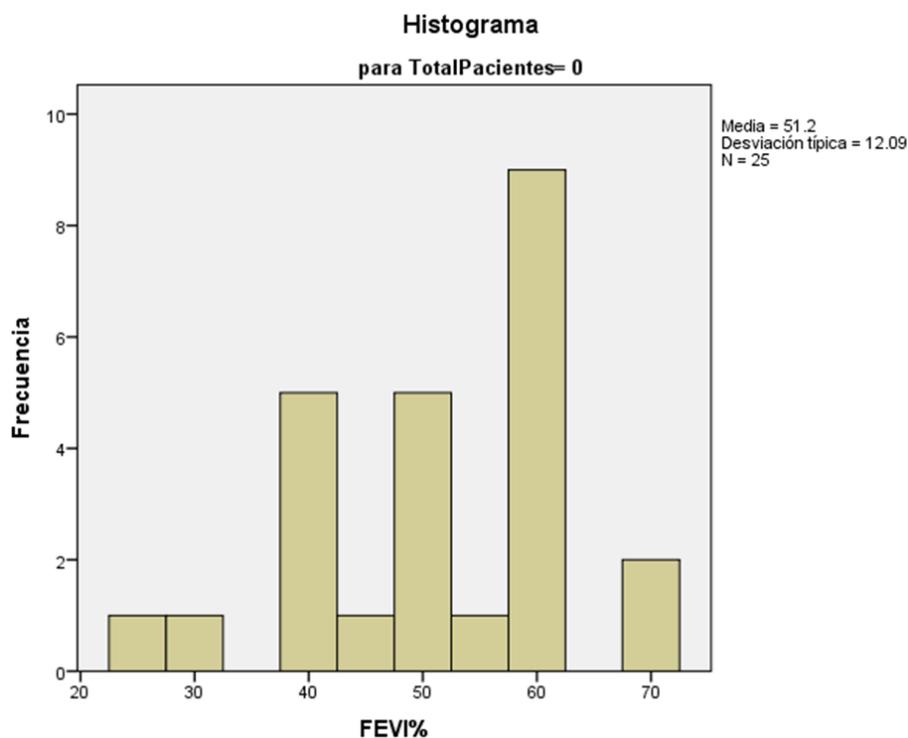


Gráfica No. 2: Se observa la distribución de la variable Ácido úrico, la cual fue asimétrica. El valor con mayor frecuencia estuvo alrededor de 7 mg/dl.

La media de la FEVI fue de 51 ± 12 %. La media fue limítrofe para falla cardiaca. Se puede apreciar que la FEVI fue una variable asimétrica

FEVI%	0	Media		51.20	2.418
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	46.21	
			Límite superior	56.19	
		Media recortada al 5%		51.56	
		Mediana		52.00	
		Varianza		146.167	
		Desv. típ.		12.090	
		Mínimo		25	
		Máximo		71	
		Rango		46	
		Amplitud intercuartil		20	
		Asimetría		-.540	.464
		Curtosis		-.447	.902

Tabla No. 3: Características de la variable FEVI% de la muestra.



Gráfica No. 3: Se observa la distribución de la variable FEVI%, la cual fue asimétrica. El valor con mayor frecuencia fue una FEVI del 60%.

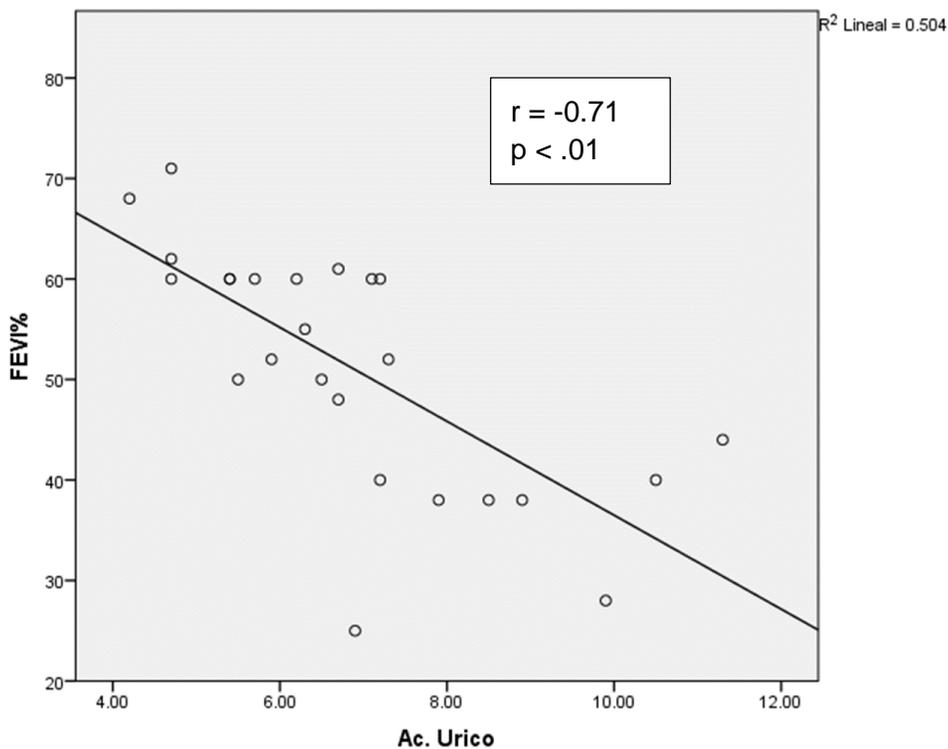
Correlación entre el nivel de ácido úrico y la FEVI%

Se encontró correlación negativa entre el nivel de ácido úrico y la FEVI% con una $r = -.71$, con una $P < .01$

Correlaciones

		Ac. Urico	FEVI%
Ac. Urico	Correlación de Pearson	1	-.710**
	Sig. (bilateral)		.000
	N	25	25
FEVI%	Correlación de Pearson	-.710**	1
	Sig. (bilateral)	.000	
	N	25	25

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).



Gráfica No. 4: Observamos la línea de correlación la cual fue negativa, es decir, a mayor nivel de ácido úrico menor el nivel de FEVI%. La correlación fue estadísticamente significativa.

Se encontró una asociación entre la Hiperuricemia y la falla cardiaca. $X^2=4.57$, $P < .05$

Tabla de contingencia Ac.Urico_7 ^ FEVI_50

Recuento

		FEVI_50		Total
		Con falla cardiaca	Sin falla cardiaca	
Ac.Urico_7	Con hiperuricemia	7	3	10
	Sin hiperuricemia	4	11	15
Total		11	14	25

Tabla 2 x 2 en donde en las columnas observamos la variable Falla cardiaca, la cual se consideró como una FEVI menor al 50%.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.573 ^a	1	.032		
Corrección por continuidad ^b	2.983	1	.084		
Razón de verosimilitudes	4.682	1	.030		
Estadístico exacto de Fisher				.049	.042
Asociación lineal por lineal	4.390	1	.036		
N de casos válidos	25				

a. 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4.40.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

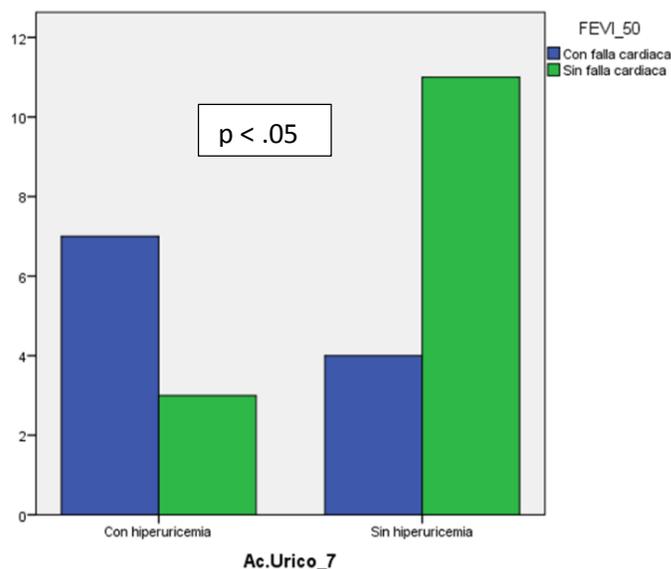
La RM indica que la Hiperuricemia es un factor de riesgo para Falla cardiaca: RM = 6.4(95% IC 1.09, 37.7)

Observamos la diferencia de la presencia de falla cardiaca con hiperuricemia vs sin hiperuricemia.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Ac.Urico_7 (Con hiperuricemia / Sin hiperuricemia)	6.417	1.091	37.735
Para la cohorte FEV1_50 = Con falla cardiaca	2.625	1.033	6.667
Para la cohorte FEV1_50 = Sin falla cardiaca	.409	.151	1.106
N de casos válidos	25		

Gráfica No. 5: Se observa que el grupo de pacientes con hiperuricemia (>7 mg/dl) presentó con mayor frecuencia falla cardiaca. Esta asociación fue significativa ($p < .05$).



Se encontró asociación entre la Hiperuricemia y la disfunción diastólica.
 $X^2=5.23$, $P < .05$

Tabla de contingencia Ac.Urico_7 * DisDiasSI(0)NO(1)

Recuento		DisDiasSI(0)NO(1)		Total
		Con disfuncion diastolica	Sin disfuncion diastolica	
Ac.Urico_7	Con hiperuricemia	8	2	10
	Sin hiperuricemia	5	10	15
Total		13	12	25

Tabla 2 x 2 en donde en las columnas observamos la variable Disfunción diastólica (DisDias), la cual se consideró como cualitativa dicotómica.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5.235 ^a	1	.022		
Corrección por continuidad ^b	3.532	1	.060		
Razón de verosimilitudes	5.514	1	.019		
Estadístico exacto de Fisher				.041	.029
Asociación lineal por lineal	5.026	1	.025		
N de casos válidos	25				

a. 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4.00.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

La RM indica que la Hiperuricemia es un factor de riesgo para Disfunción diastólica:

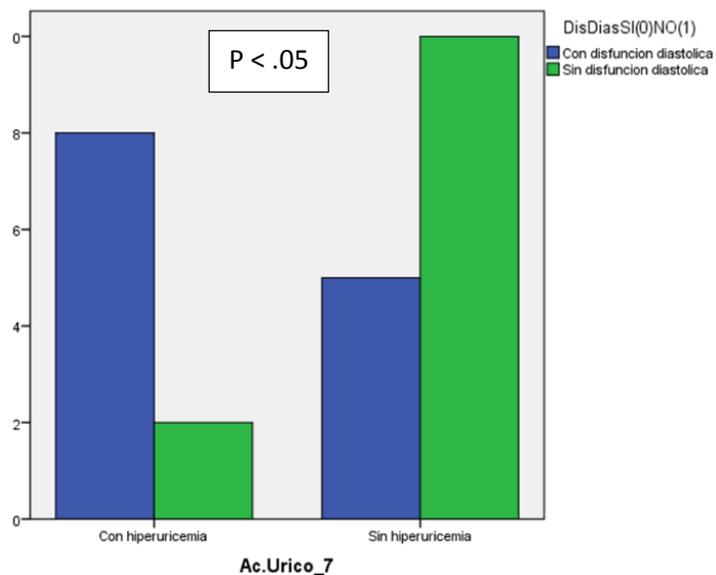
RM = 8 (95% IC 1.21, 52.6)

Observamos la diferencia de la presencia de Disfunción diastólica con hiperuricemia vs sin hiperuricemia.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Ac.Urico_7 (Con hiperuricemia / Sin hiperuricemia)	8.000	1.215	52.693
Para la cohorte DisDiasSI (0)NO(1) = Con disfuncion diastolica	2.400	1.100	5.235
Para la cohorte DisDiasSI (0)NO(1) = Sin disfuncion diastolica	.300	.083	1.090
N de casos válidos	25		

Gráfica No. 6: Se observa la asociación significativa ($p < .05$) entre Hiperuricemia y la presencia de disfunción diastólica.



De la muestra, 11 participantes fueron hombres y 14 fueron mujeres. La variable edad tuvo sesgo a la derecha. El nivel de ácido úrico sérico tuvo sesgo a la izquierda y en 10 de los participantes se documentó hiperuricemia (>7 mg/dl). El % de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo tuvo una distribución asimétrica (no normal) y a 11 de los participantes se les documentó el Dx de Falla cardiaca (FEVI $<50\%$).

Se encontró correlación negativa ($r = -.71$) estadísticamente significativa ($P < .01$, IC de 99%) entre el nivel sérico de ácido úrico y el % de la FEVI. Es decir, que conforme se modifica un parámetro se modifica el otro. En este caso a mayor nivel de ácido úrico, menor porcentaje de FEVI. El coeficiente de determinación ($r^2 = .50$) indica que en un 50% la variable aumento de ácido úrico explicaría el descenso de la FEVI.

DISCUSIÓN

En el presente protocolo se demostró la correlación entre el nivel sérico de ácido úrico y el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, dado que no existía en la literatura información al respecto sobre todo considerando a los pacientes con ICC Fracción de Expulsión conservada. Para este objetivo se optó por un estudio de tipo transversal, descriptivo, observacional y analítico para tratar de establecer la presencia o no de la relación causal.

Se demostró correlación negativa significativa entre dichas variables, por lo que se puede inferir que existe una explicación fisiopatológica por medio de la cual el aumento de ácido úrico repercute de manera negativa sobre la función de la bomba del VI. Una vez encontrada la correlación se realizó una prueba de X^2 para evaluar la posible asociación.

La asociación encontrada fue significativa con una Razón de Momios que sugirió que la Hiperuricemia es un factor de riesgo (con un intervalo de confianza que no pasa por la unidad) para el desarrollo de Insuficiencia cardiaca como factor causal. Este hallazgo refuerza la información otorgada por la correlación antes descrita.

Esta asociación causal y significativa también se encontró con la disfunción diastólica, dado que la RM también encontró en la Hiperuricemia un factor de riesgo para dicha entidad. De alguna manera el nivel elevado de ácido úrico favorece el desarrollo de Insuficiencia cardiaca tanto de tipo sistólica como diastólica.

Es posible que el depósito de microcristales (como sucede en la gota) también esté presente como mecanismo fisiopatológico directo a nivel del tejido miocárdico, favoreciendo a la vez su disfunción. Deberán ser estudiados otros posibles mecanismos de acción por los cuales el ácido úrico influye desfavorablemente sobre la función sistolo-diastólica.

Los hallazgos de este estudio pueden establecer la pauta para una línea de investigación. Mas estudios con otro tipo de diseño metodológico (estudios de cohorte multicéntricos) se deberán realizar para establecer con mayor fuerza de asociación y causalidad la evidente relación entre el nivel de ácido úrico y insuficiencia de tipo sistólica o diastólica.

CONCLUSIONES

Se encontró asociación ($X^2 = 4.57$) estadísticamente significativa ($P < .05$) entre la Hiperuricemia y la presencia de Falla cardiaca, en comparación con los sujetos que no presentaron hiperuricemia. La RM detectada fue de 6.4 (95% IC 1.09 , 37.7), lo cual indica que la Hiperuricemia es un factor de riesgo estadísticamente significativo para el desarrollo de Falla cardiaca.

Se encontró asociación ($X^2 = 5.23$) estadísticamente significativa ($P < .05$) entre la Hiperuricemia y la presencia de Disfunción diastólica, en comparación con los sujetos que no presentaron hiperuricemia. La RM detectada fue de 6.4 (95% IC 1.09 , 37.7), lo cual indica que la Hiperuricemia es un factor de riesgo estadísticamente significativo para el desarrollo de Falla cardiaca.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* (2012) 33, 1787–1847 doi:10.1093/eurheartj/ehs104
2. Grupo de Trabajo de la ESC para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008). Desarrollada en colaboración con la Heart Failure Association (HFA) de la ESC y aprobada por la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2008). *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(12):1329.e1-1329.e70
3. Sherif F. Nagueh, MD, Chair†, Christopher P. Appleton, MD†, Thierry C. Gillebert, MD*, Paolo N. Marino, MD*, Jae K. Oh, MD†, Otto A. Smiseth, MD, PhD*, Alan D. Waggoner, MHS†, Frank A. Flachskampf, MD, Co-Chair*, Patricia A. Pellikka, MD†, and Arturo Evangelisa, MD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *European Journal of Echocardiography* (2009) 10, 165–193 :10.1093/ejehocard/jep007
4. Mariell Jessup, William T. Abraham, Donald E. Casey et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119:1977-2016
5. Eswar Krishnan, MD, MPhil; Ali Hariri, MD; Omar Dabbous, MD, MPH; Bhavik J. Pandya, PharmD. Hyperuricemia and the Echocardiographic Measures of Myocardial Dysfunction. *Congest Heart Fail* Vol. 18 | No. 3 | May . June 2012
6. Adriana Iliesiu MD, Alexandru Campeanu MD. Serum uric acid and cardiovascular disease. *A Journal of Clinical Medicine*, Volume 5 No.3 2010
7. Giordano F.J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia and heart failure. *J Clin Invest* 2005; 115: 500-508.
8. Kaplan P., Babusikova E., Lethotsky J., Dobrota D. Free radicalinduced protein modification and inhibition of Ca-ATPase of cardiac sarcoplasmic reticulum. *Mol Cell Biochem* 2003; 248: 41- 47.
9. Berry C.E., Hare J.M. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004; 55: 589-606
10. Gamela Nasr, Cherine Maurice. Departaments of Cardiology and Pharmacology, Suez Canal University, Ismailia, Egypt. Alopurinol and global left myocardial fuction in heart failure patients. *Journal og Cardiovascular Disease Research* Vol. 1 No. 4 2010 Oct-Dec; 1(4): 191–195. doi: 10.4103/0975-3583.74262

11. Cicoira M, Zanolla L, Rossi A, Golia G, Franceschini L, Brighetti G, Zeni P, Zardini P. Elevated serum uric acid levels are associated with diastolic dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2002 Jun;143(6):1107-11.
12. Kiyoshi Matsumura, MD; Toshio Ohtsubo, MD; Hideyuki Oniki, MD; Koji Fujii, MD; Mitsuo Iida, MD. Gender-Related Association of Serum Uric Acid and Left Ventricular Hypertrophy in Hypertension. *Circulation Journal* Vol.70, July 2006
13. Yu Tian, Ying Chen, Bao Deng, Gang Liu, Zhen-Guo Ji, Qing-Zhen Zhao, Yu-Zhi Zhen, Yan-Qiu Gao, Li Tian, Le Wang, Li-Shuang Ji, Guo-Ping Ma, Kun-Shen Liu, Chao Liu. Serum uric acid as an index of impaired renal function in congestive heart failure. *Journal of Geriatric Cardiology* (2012) 9: 137–142
14. Mainar Latorre L., Núñez Villota J., Sanchis Fores J. Alopurinol como inhibidor de la Xantina-oxidasa en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. ¿un viejo conocido como próximo escalon terapéutico?. *Publicación oficial de la Sociedad Valenciana de Cardiología.* Vol. 12 número 1 enero - Abril 2008
15. Carmel M. Halley, MD; Penny L. Houghtaling, MS; Mazen K. Khalil, MD; James D. Thomas, MD; Wael A. Jaber, MD. Mortality Rate in Patients With Diastolic Dysfunction and Normal Systolic Function. *Arch Intern Med.* 2011;171(12):1082-1087
16. Queen Henry-Okafor¹, Sean P. Collins², Cathy A. Jenkins, Karen F. Miller, David J. Maron, Allen J. Naftilan, Neal Weintraub, Gregory J. Fermann², John McPherson¹, Santosh Menon⁴, Douglas B. Sawyer and Alan B. Storrow. Relationship between Uric Acid Levels and Diagnostic and Prognostic Outcomes in Acute Heart Failure. *The Open Biomarkers Journal*, 2012, 5, 9-15 9 1875-3183/12 2012 Bentham Open.

ANEXOS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	1er año	2do año	3er año	4to año
Adquisición de los insumos para el estudio	X			
Inicio del reclutamiento de pacientes		X		
Procesamiento de las muestras		X	X	
Análisis estadístico de los datos			X	X
Redacción del artículo y publicación				X

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOSPITAL GENERAL TICOMAN

FECHA. _____

NOMBRE. _____ EDAD _____

GENERO _____ EXPEDIENTE _____

TA		FC		FR		TEMP		Peso		Talla		IMC	
----	--	----	--	----	--	------	--	------	--	-------	--	-----	--

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA.

PARAMETRO	VALOR
FEVI %	
Grado de disfunción diastólica	

PARAMETRO	VALOR
Glucosa	
BUN	
Creatinina	
Ácido Úrico	
Depuración de creat en 24 hrs	

RECOLECTO: Istar Guzmán Sánchez RMI _____