



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.E.INVESTIGACIÓN
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHÁVEZ”**

**“IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DE LOS NIVELES DE
ÁCIDO ÚRICO SÉRICO EN LA MORTALIDAD
INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA DESCOMPENSADA”**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA**

**P R E S E N T A:
DRA. XÓCHITL ARELY ORTIZ LEÓN**

**DR. HÉCTOR GONZÁLEZ PACHECO
ASESOR DE TESIS**

**DR. JUAN VERDEJO PARÍS
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



CIUDAD DE MÉXICO

JULIO 2016



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHÁVEZ"



TESIS

"IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DE LOS NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO SÉRICO EN LA MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA DESCOMPENSADA"

Dr. Juan Verdejo París
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



Dr. Héctor González Pacheco
Sub-Jefe de la Unidad de Cuidados Coronarios Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez"

Asesor de Tesis

Dra. Xóchitl Arely Ortiz León
Tesis



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHÁVEZ"



TESIS

"IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DE LOS NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO SÉRICO EN
LA MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA
CARDIACA AGUDA DESCOMPENSADA"

Dr. José Eder Jaimes Hernández
Investigador Asociado

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por el apoyo incondicional brindado durante todos estos años de estudio.

A mi hermana gemela Gisela por los increíbles momentos que hemos pasado juntas.

A mi hermano Elihu por todo su apoyo y cariño.

A mi asesor de tesis, Dr. Héctor González Pacheco por el valioso tiempo dedicado al desarrollo de este trabajo.

ÍNDICE

RESUMEN	6
MARCO TEÓRICO	8
<i>Insuficiencia cardiaca</i>	8
Insuficiencia cardiaca aguda descompensada.	8
Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca	9
Presentación clínica	10
Evaluación diagnóstica	12
Marcadores bioquímicos	13
Estratificación del riesgo	14
<i>Insuficiencia cardiaca y estrés oxidativo</i>	16
<i>Hiperuricemia: mecanismos y consecuencias en insuficiencia cardiaca</i>	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
JUSTIFICACIÓN	25
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	27
HIPÓTESIS	27
<i>Hipótesis alternativa:</i>	27
<i>Hipótesis nula:</i>	27
OBJETIVOS	28
a) <i>General</i>	28
b) <i>Particulares</i>	28
METODOLOGÍA	29
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	36
ASPECTOS ÉTICOS	36
RESULTADOS	37
LIMITANTES DEL ESTUDIO	48
CONCLUSIONES	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
ABREVIATURAS	53

RESUMEN

“IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DE LOS NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO SÉRICO EN LA MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA DESCOMPENSADA”

Dra. Xóchitl Arely Ortiz León, Dr. Héctor González Pacheco
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Antecedentes:

El ácido úrico sérico (AUS) es un marcador pronóstico tanto en personas sanas así como en pacientes con hipertensión arterial sistémica, obesidad, dislipidemia, aterosclerosis, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica. En pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), niveles elevados de AUS se han asociado con un pobre pronóstico. Por otro lado en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD), la hiperuricemia está asociada a una mayor mortalidad.

Objetivo:

El objetivo de nuestro trabajo es valorar el impacto de los diferentes niveles de AUS en los dos tipos de ICAD: crónica agudizada (ICAD-CA) y de novo (ICAD-N).

Método:

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y observacional. La información se obtuvo de la base de datos de la Unidad de Cuidados Coronarios (UCC) del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” durante el periodo comprendido de enero de 2007 a diciembre de 2014. Se incluyeron en el análisis a los pacientes con diagnóstico de egreso de ICAD y que tuvieran determinación de AUS en las primeras 24 horas de ingreso a la UCC.

Resultados:

Durante el periodo estudiado se identificaron a 1,740 pacientes con diagnóstico de ICAD y niveles de AUS. Para su análisis se categorizaron en cuartiles (Q) de AUS; Q1 (n= 445) $AUS \leq 6.0$ mg/dL, Q2 (n=441) $AUS 6.10 - 7.40$ mg/dL, Q3 (n= 420) $AUS 7.41 - 9.22$ mg/dL y Q4 (n= 434) $AUS > 9.22$ mg/dL. Los pacientes en el Q4 fueron con mayor frecuencia hombres. No hubo diferencias en la presencia de factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia. Los pacientes en el Q4 tuvieron al momento de su ingreso un perfil clínico de mayor riesgo tal como peor clase funcional de la NYHA, menor FEVI, y mayores niveles de creatinina y de BUN, así como niveles más altos de NT-pro-BNP y de PCR. En el análisis por tipo de ICAD (ICAD-CA y ICAD-N), en el grupo de ICAD-CA el mayor número de pacientes se encontró en los cuartiles de AUS más altos, en contraste en el grupo de pacientes con ICAD-N la mayoría de pacientes se encontró en los cuartiles de AUS más bajos. En el total de los pacientes estudiados, la mortalidad fue de 11.3%; la mortalidad fue mayor en el Q4 comparado con los otros cuartiles (8.8%, 9.8%, 12.4% y 14.3%, respectivamente,

p=0.0001). Sin embargo, la frecuencia de mortalidad por tipo de ICAD, mostró que en el grupo de ICAD-CA no existió diferencia entre los diferentes cuartiles (9.9%, 7.7%, 9.9% y 10.1%, respectivamente, p=NS), en cambio en el grupo de ICAD-N la mortalidad fue significativamente mayor en el cuartil más alto (7.9%, 11.9%, 16.2% y 21.7%, respectivamente, p=0.0001).

Conclusiones:

Nuestros resultados demuestran que la hiperuricemia se asocia a mayor mortalidad únicamente en los pacientes con ICAD-N.

MARCO TEÓRICO

Insuficiencia cardíaca

Se define IC como el estado fisiopatológico en el cual el corazón es incapaz de bombear la sangre a un ritmo acorde a los requerimientos del metabolismo de los tejidos, o puede hacerlo solo con aumento de las presiones de llenado.¹

La IC aparece cuando se lesionan las miofibrillas por cardiopatía hipertensiva, necrosis extensa debida a isquemia miocárdica (infarto del miocardio transmural extenso), isquemia miocárdica extensa sin necrosis (miocardio hibernante), sustancias cardiotóxicas, inflamación (miocarditis), o enfermedades hereditarias. Sin embargo, la IC no siempre e debe a daño miocárdico intrínseco primario, sino que en ocasiones las sobrecargas hemodinámicas llegan a vencer a la hipertrofia compensadora y el corazón se torna insuficiente (por ejemplo en hipertensión arterial, insuficiencia aórtica, persistencia del conducto arterioso, estenosis aórtica, etc.).²

Insuficiencia cardíaca aguda descompensada.

La ICAD se puede definir como el inicio rápido o empeoramiento de signos y síntomas de disfunción ventricular que necesita hospitalización o valoración por el servicio de urgencias, condición que pone en peligro la vida por lo que requiere evaluación y tratamiento urgente.³

La insuficiencia cardíaca aguda puede ser causada por una disfunción cardíaca primaria o precipitada por factores extrínsecos, a menudo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

La ICAD puede dividirse en tres entidades clínicas^{3,4}:

1. Descompensación de la insuficiencia cardíaca crónica (ICAD-CA), es la más frecuente, representa el 70% de los casos. Puede ocurrir sin factores precipitantes conocidos, pero más frecuentemente ocurre a consecuencia de uno o más factores, tales como infecciones, hipertensión no controlada, trastornos del ritmo o la falta de adherencia al tratamiento con farmacológico o dieta.

2. IC de nueva presentación o IC aguda *de novo* (ICAD-N), cuando es el primer evento en un paciente sin disfunción cardíaca conocida. La disfunción miocárdica aguda (isquémica, inflamatoria o tóxica), la insuficiencia valvular aguda y el taponamiento cardiaco se encuentran entre las causas cardíacas agudas primarias más frecuentes de la IC aguda. Representa el 25% de los casos.

3. Insuficiencia cardiaca avanzada, con disfunción sistólica intensa, refractaria a tratamiento (5% de los casos).

La diferencia entre la ICAD-N y la ICAD-CA está en el grado de la respuesta fisiológica, la cual es más importante en pacientes con un nuevo caso de IC, además estos pacientes tienen mayor activación del sistema simpático y la presión venosa yugular es de difícil valoración, en cambio en los pacientes con IC crónica con descompensación se valora fácilmente.⁴

El paciente con ICAD se presenta con una amplia gama de situaciones clínicas que van de los signos y síntomas de IC de moderada intensidad hasta los pacientes con edema agudo pulmonar y choque cardiogénico.

Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca

Una serie compleja de cambios neurohormonales toman lugar como resultado de dos principales alteraciones hemodinámicas que ocurren en esta condición: la reducción del gasto cardiaco y el aumento de la presión auricular izquierda. En las fases iniciales de la ICAD, estos cambios (el estado adrenérgico aumentado, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y el aumento de la liberación de vasopresina y endotelina) son mecanismos compensadores verdaderos, al mantener la perfusión de los órganos vitales y aumentar el volumen sanguíneo arterial. Conforme la IC se empieza a hacer crónica, varios de estos mecanismos compensadores pueden causar efectos indeseables tales como vasoconstricción excesiva, aumento de la poscarga, retención excesiva de sal y agua, alteraciones electrolíticas y arritmias.¹

En la ICAD el proceso fisiopatológico se caracteriza por incremento de la presión capilar pulmonar y disminución del gasto cardiaco. La mayoría de los pacientes se presentan con presión arterial elevada, con incremento de la presión de llenado y del tono simpático, estos pacientes generalmente son añosos, mujeres y tienen función contráctil conservada, y los síntomas se presentan de manera abrupta con edema pulmonar agudo, antes que congestión pulmonar. Otro grupo de pacientes se caracteriza por presión arterial normal e historia de insuficiencia cardiaca crónica, estos pacientes son jóvenes y presentan los síntomas de manera gradual en días a semanas y se caracterizan por congestión sistémica y disminución de la fracción de expulsión. Pueden tener poca congestión pulmonar clínica o radiológica, aunque tengan presión de llenado ventricular elevada. Un pequeño grupo de pacientes se

presenta con hipotensión arterial, gasto cardíaco disminuido y datos de hipoperfusión tisular, clínicamente se manifiesta como edema pulmonar o choque cardiogénico.⁴

Durante el proceso de ICAD existe daño al miocardio, el cual todavía no está bien entendido, aparentemente el empeoramiento de la función hemodinámica y la activación adicional del sistema neurohormonal, así como los medicamentos utilizados, que incrementan la contractilidad, aumentan la presión diastólica ventricular izquierda y/o producen hipotensión que daña al miocardio, lo cual se refleja con la elevación de troponinas, especialmente en pacientes con enfermedad arterial coronaria y miocardio hibernante o en pacientes con cardiomiopatía primaria con miocardio viable pero no contráctil.⁴

Presentación clínica

Los motivos más frecuentes de búsqueda de atención médica de los pacientes con ICAD son los síntomas asociados a la congestión. La disnea es el síntoma más prevalente: aparece en el 90% de los pacientes que se presentan con ICAD. La duración y evolución temporal del inicio de los síntomas puede ser muy variable, de un inicio muy agudo en minutos al lento empeoramiento de síntomas crónicos hasta que el paciente acude al médico. Es característico que la disnea aparezca en reposo o con esfuerzos mínimos en el momento en que el paciente se presenta con ICAD. Los pacientes también pueden debutar con signos y síntomas relacionados con congestión venosa sistémica, como edemas periféricos, aumento de peso, saciedad precoz y aumento del perímetro abdominal. Hay que destacar que, en ocasiones, predominan ciertos síntomas atípicos, especialmente en ancianos, en los que cansancio, depresión, alteración del estado mental o trastornos del sueño pueden ser el motivo de consulta primario.⁵

La PAS suele ser normal o alta en pacientes con ICAD: casi el 50% presenta una PAS superior a 140 mmHg. La combinación de hipertensión subyacente y el notable incremento de la estimulación simpática que acompaña a la IC aguda puede resultar en elevaciones de la PAS compatibles con urgencia o emergencia hipertensiva (el 12% de los pacientes tiene una PAS mayor de 180 mmHg al ingreso). No es frecuente encontrar PAS muy bajas; solo el 2% de los pacientes del ADHERE mostraron cifras por debajo de 90 mmHg en la presentación.⁶ La presión del pulso (diferencia entre presión arterial sistólica y diastólica) es una medida útil como marcador indirecto del gasto cardíaco. Una presión del pulso reducida se correlaciona con bajo gasto cardíaco y conlleva un aumento del riesgo en pacientes

ingresados con ICA. Una presión del pulso elevada puede poner en alerta al médico respecto a un estado de alto gasto, incluida la posibilidad de tirotoxicosis, insuficiencia aórtica o anemia no detectadas. La presión venosa yugular (PVY) es literalmente un barómetro de hipertensión venosa sistémica, y constituye el hallazgo individual de la exploración física más útil en la evaluación de pacientes con ICAD. La determinación precisa de la PVY depende sobremanera de la habilidad del explorador. La PVY refleja la presión de la aurícula derecha, que típicamente (aunque no siempre) es una medida indirecta de las presiones de llenado del VI. En ciertas situaciones, muy importantes, la PVY quizás no refleje las presiones de llenado del VI, como sucede en la insuficiencia cardíaca del VD aislada (p. ej., por hipertensión pulmonar o infarto del VD).

La inspección visual y palpación del precordio, seguida de auscultación minuciosa, aportan claves importantes de la presencia de disfunción cardíaca. En cerca del 11-34% de los pacientes ingresados con ICAD se detecta galope ventricular S3 o tercer tono cardíaco. Los soplos de insuficiencia mitral o aórtica, o de estenosis aórtica son importantes para averiguar la etiología de la ICAD.

Los estertores o crepitantes inspiratorios son el hallazgo más frecuente en la exploración física, y se han detectado en el 66-87% de los pacientes ingresados por ICAD. Sin embargo, los estertores con frecuencia no se escuchan en pacientes con ICC e hipertensión venosa pulmonar, debido al aumento del drenaje linfático, lo que refuerza la importantísima clave clínica de que la ausencia de estertores no implica necesariamente presiones de llenado de VI normales.

La frialdad en las extremidades con pulsos periféricos palpables indica reducción de la perfusión periférica compatible con un índice cardíaco reducido, vasoconstricción marcada o ambos. Hay que destacar que la temperatura debe valorarse en la parte inferior de la pierna, en vez de en el pie, y esta valoración es relativa a la temperatura de las manos del explorador.

Hasta el 65% de los pacientes ingresados con ICAD presenta edemas periféricos, menos frecuentes en aquellos que debutan con IC predominantemente de bajo gasto o choque cardiogénico. Al igual que en los estertores, la presencia de edema tiene un valor predictivo positivo razonable respecto a la ICAD-CA, pero su sensibilidad es baja, de modo que su ausencia no descarta ese diagnóstico. Los edemas secundarios a ICAD suelen ser dependientes de la gravedad, simétricos y con fovea. Se calcula que es necesario acumular al menos 4 litros de líquido extracelular para que aparezcan edemas clínicamente

detectables.

En paciente con ICAD pueden aparecer hepato- y esplenomegalia de forma aguda como consecuencia del aumento de la presión venosa central, y en este caso suele haber dolor notable, pero estas organomegalias se deben, con más frecuencia, a hipertensión venosa sistémica crónica, en la que apenas hay dolor. Una insuficiencia tricuspídea grave puede dar lugar a hígado pulsátil en la exploración y cirrosis congestiva. La ascitis se produce en respuesta a un aumento de la presión venosa central al retardar el drenaje de las venas peritoneales y hepáticas. Hay que destacar que puede haber congestión visceral sin ascitis ni organomegalias palpables³.

Evaluación diagnóstica

La radiografía de tórax puede ser una prueba útil para el diagnóstico de ICAD. Los hallazgos más específicos son la presencia de congestión venosa pulmonar, derrame pleural, edema intersticial o alveolar y cardiomegalia, aunque hasta el 20% de los pacientes con ICAD, la radiografía de tórax es casi normal.⁷ La radiografía de tórax también es útil para identificar alguna enfermedad no cardíaca alternativa que pudiera causar o contribuir a los síntomas del pacientes (por ejemplo neumonía).

El ECG raramente es normal en ICAD (tiene un valor predictivo alto). También puede ser útil para identificar la causa cardíaca de base y los precipitantes potenciales (FA rápida, isquemia miocárdica aguda).

Es obligado realizar un ecocardiograma inmediato sólo en los pacientes con inestabilidad hemodinámica (particularmente en choque cardiogénico) y en pacientes en quienes se sospeche anormalidades estructurales o funcionales que ponga en peligro la vida (complicaciones mecánicas, insuficiencia valvular aguda, disección aórtica aguda).³ Se debe considerar realizar ecocardiograma de forma temprana en todos los pacientes con ICAD-Ny en aquellos en quienes no se conozca la función cardíaca.

El ultrasonido torácico, se puede realizar, si se tiene experiencia en su uso, en la cabecera del paciente en búsqueda de signos de edema intersticial y derrame pleural, y puede ser útil en la detección de ICAD.

Se recomienda realizar los siguientes exámenes de laboratorio al ingreso de todos lo pacientes con ICAD³:

- BUN o urea, creatinina, electrolitos (sodio y potasio). Se recomienda su medición cada 1-2 días durante la estancia intrahospitalaria y antes del alta.
- Pruebas de función hepática, las cuales se encuentra frecuentemente alteradas en pacientes con ICAD debido a las alteraciones hemodinámicas (reducción del gasto cardiaco y aumento de la congestión venosa). Unas pruebas de función hepática alteradas identifican a los pacientes en riesgo de peor pronóstico y pueden ser útiles para el manejo óptimo.⁸
- TSH. Se deberá evaluar en los pacientes con ICAD de reciente diagnóstico, debido a que tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo pueden precipitar la ICAD.
- Dímero D, cuando se sospeche de embolia pulmonar aguda.
- Troponinas cardiacas, útiles para la detección de síndrome coronario agudo como etiología de base de la ICAD. Sin embargo, se detectan concentraciones elevadas de troponinas en la circulación de la gran mayoría de los pacientes con ICAD, frecuentemente sin isquemia miocárdica obvia o un evento coronario agudo, lo que sugiere una lesión de los miocitos en curso o necrosis en estos pacientes.⁹
- Glucosa y biometría hemática completa.
- Procalcitonina, se puede considerar medir sus niveles en pacientes con ICAD y sospecha de infección coexistente, particularmente para el diagnóstico diferencial de neumonía y para guiar el tratamiento antibiótico.¹⁰

Marcadores bioquímicos

Más allá de las pruebas analíticas estándar, la medición de nuevos biomarcadores surgió en la última década como un destacado complemento de las evaluaciones iniciales y posteriores de pacientes con IC sospechada o confirmada. Dichos biomarcadores se utilizan de forma rutinaria en la actualidad para distinguir la IC de otros trastornos y para establecer la gravedad del diagnóstico, y también aportan información pronóstica importante en los pacientes afectados.⁴ Entre los principales biomarcadores tenemos al péptido natriurético cerebral (BNP), la endotelina y la vasopresina.

Al momento de la presentación en el servicio de urgencias o en la UCI/Unidad coronaria, se debe medir el nivel de péptidos natriuréticos (BNP, NT- proBNP o MR-proANP) en todos los pacientes con disnea aguda y sospecha de IC aguda para ayudar a diferenciar la ICAD de otras causas no cardiacas de

disnea aguda.³ Los péptidos natriuréticos tienen alta sensibilidad, y valores normales en pacientes con sospecha de IC aguda hace el diagnóstico poco probable (umbrales: BNP < 100 pg/mL, NT-proBNP < 300 pg/mL, MR-proANP < 120 pg/ml).¹¹ Sin embargo, niveles elevados de los péptidos natriuréticos no confirman automáticamente el diagnóstico de IC aguda, ya que también pueden estar asociados con una amplia variedad de causas cardíacas y no cardíacas. Niveles inesperadamente bajos de los péptidos natriuréticos se pueden detectar en pacientes con IC en estadio terminal o ICA del lado derecho.

También existe liberación de marcadores inflamatorios como interleucina 6, proteína C reactiva y factor de necrosis tumoral, los cuales producen disfunción ventricular, precipitan remodelación ventricular y caquexia cardíaca, por lo que son marcadores pronósticos en estos pacientes.⁴

Se han identificado otros prometedores biomarcadores que se pueden aplicar a pacientes con IC, algunos de los cuales están disponibles en el ámbito clínico. En general, los nuevos biomarcadores de la IC se han desarrollado para complementar el uso de los péptidos natriuréticos en el establecimiento del pronóstico. En última instancia, para la evaluación global de la IC, parece probable que una combinación o una serie de biomarcadores sea la forma más eficaz de valorar el pronóstico.⁵

Estratificación del riesgo

La evaluación inicial del paciente con ICAD se centra en los siguientes aspectos críticos: 1) establecer un diagnóstico definitivo de ICAD tan rápida y eficazmente como sea posible; 2) tratamiento inmediato de trastornos potencialmente mortales (p. ej., shock, insuficiencia respiratoria); 3) identificación y abordaje de todos los desencadenantes clínicos relevantes; 4) estratificación del riesgo para asignar al paciente a un nivel asistencia adecuado (p. ej., unidad de cuidados intensivos, de telemetría o de observación), y 5) definición del perfil clínico del paciente (basado en presión arterial, estado de volumen y función renal) para permitir la rápida instauración del tratamiento más apropiado.⁵

La medición de la presión arterial es un componente esencial de la evaluación de pacientes con ICAD; la hipotensión es uno de los factores predictivos de mal pronóstico más sólido, y ayuda a definir el perfil clínico del paciente y las intervenciones terapéuticas adecuadas.

La ICAD se puede clasificar de acuerdo con la escala de Killip-Kimball y la de Forrester que se basa en características clínicas y hemodinámicas. Estas clasificaciones se utilizan principalmente en pacientes

con insuficiencia cardiaca secundaria a infarto del miocardio y actualmente han sido validadas en la ICAD-N.

*Clasificación de Killip.*¹² Esta clasificación fue diseñada para proporcionar una estimación clínica de la gravedad del trastorno miocárdico en el infarto agudo de miocardio. Se divide en cuatro clases: Clase I: No hay insuficiencia cardiaca, no hay signos de descompensación cardiaca. Clase II: Presencia de estertores crepitantes en la mitad inferior de los campos pulmonares, galope por tercer ruido e hipertensión venosa pulmonar. Clase III: Presencia de edema pulmonar franco con estertores en la totalidad de ambos campos pulmonares. Clase IV: Choque cardiogénico; los signos incluyen hipotensión (PAS \leq 90 mm Hg) y evidencia de vasoconstricción periférica (oliguria, cianosis y diaforesis).

Clasificación de Forrester. Esta clasificación fue desarrollada en pacientes con infarto agudo de miocardio y describe cuatro grupos de acuerdo con el estado clínico y hemodinámico.¹³ Los pacientes se clasifican clínicamente basándose en la presencia de hipoperfusión periférica (pulso filiforme, diaforesis, cianosis periférica, hipotensión, taquicardia, confusión, oliguria), congestión pulmonar (estertores, radiografía con hipertensión venocapilar), y hemodinámicamente basándose en un índice cardiaco disminuido (\leq 2.2 L/min/m²) y la elevación de la presión capilar pulmonar (>18 mm Hg). El artículo original definió la estrategia terapéutica de acuerdo con el estado clínico y hemodinámico. La mortalidad fue de 2.2% en el grupo I, 10.1% en el grupo II, 22.4% en el grupo III y de 55.5% en el grupo IV.

Otra clasificación que se está utilizando actualmente es la de gravedad clínica y se basa en hallazgos clínicos de descompensación aguda. Se aplica con mayor frecuencia en la insuficiencia cardiaca crónica descompensada. Esta clasificación se basa en la observación de la circulación periférica (perfusión) y en la auscultación de los pulmones (congestión). Los pacientes pueden ser clasificados como clase I (grupo A - caliente y seco), clase II (grupo B - caliente y húmedo), clase III (grupo L - frío y seco) y clase IV (grupo C - frío y húmedo).¹⁴ Esta clasificación también nos puede ser de utilidad para definir el tratamiento e identificar pacientes de alto riesgo.

Durante la evaluación inicial y posterior del paciente con IC, el médico ha de valorar de manera rutinaria el potencial de pronóstico adverso. Para pacientes hospitalizados con síntomas de descompensación aguda, el modelo desarrollado por el Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE)⁶ incorpora tres variables que se miden de manera sistemática en el momento del ingreso hospitalario

(presión sanguínea sistólica, nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina sérica) que subdivide a los participantes en categorías, con diferencias porcentuales de orden 10 en lo que respecta al riesgo (del 2,1 al 21,9%). Es importante señalar que las puntuaciones no ofrecen el mismo rendimiento en lo que se refiere a la estimación de riesgo tras un reingreso hospitalario. A tal efecto, es preferible recurrir a los biomarcadores.⁵

Insuficiencia cardíaca y estrés oxidativo

La IC es también un estado de deterioro crónico de los mecanismos oxidativos debido a aumento del estrés oxidativo y a alteraciones subcelulares consecuentes. El estrés oxidativo se puede definir como la condición en la cual la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) -una familia de moléculas que incluye el oxígeno molecular y sus derivados, los cuales son producidos en todas las células aeróbicas al superar los mecanismos de defensa antioxidantes endógenos- se implican en procesos en los que se oxidan macromoléculas biológicas.¹

El efecto fisiopatológico de las ROS depende del tipo, concentración y sitio específico de producción e involucra tres grandes tipos de acciones: 1) Cuando sus niveles son altos, tienden a reaccionar con numerosas proteínas centrales, DNA, membranas celulares y otras moléculas, causando daño celular considerable así como la generación de otros radicales más reactivos. 2) En concentraciones menores, sin embargo, la producción localizada de ROS sirve como un sistema de segundos mensajeros que transmite la información biológica a través de la modulación altamente específica de moléculas de señalización intracelular, enzimas, y proteínas. 3) El tercer mecanismo general de la fisiopatología relacionada con las ROS involucra la reacción del anión superóxido (O_2^-) con la molécula de señalización óxido nítrico (NO), la cual tiene un papel central en la homeostasis vascular así como en la modulación de la función cardíaca.¹⁵

Las fuentes cardiovasculares mayores de ROS incluyen las enzimas xantina oxidoreductasa (XOS), NADPH oxidasa y la sintetasa de óxido nítrico (NOS), así como los citocromos y hemoglobina mitocondriales. La xantina oxidoreductasa es una enzima que contiene molibdeno, se expresa como un homodímero de 150 kDA que produce superóxido o peróxido de hidrógeno como productos de la vía final del metabolismo de las purinas. La enzima tiene dos isoformas: xantina oxidasa (XO) y xantina

deshidrogenasa (XDH). La xantina oxidasa es una variante de la XDH, que resulta ya sea de la escisión proteolítica irreversible o de la oxidación reversible de los residuos sulfidrilos de la XDH. Mientras que la XDH usa NAD^+ como cofactor (reduciéndolo a NADH), XO utiliza oxígeno molecular (reduciéndolo a $\text{O}_2^-/\text{H}_2\text{O}_2$).¹

Aunque su papel en la patogénesis de la IC permanece poco claro, las ROS han sido implicadas en muchos de los procesos que pueden tener un efecto significativo sobre la función cardíaca. La evidencia creciente implica a las vías sensibles a redox en el desarrollo de hipertrofia miocárdica en respuesta ya sea estímulos neurohumorales o a la sobrecarga de presión crónica. En cardiomiocitos cultivados, la hipertrofia inducida por angiotensina II, endotelina I, norepinefrina, factor de necrosis tumoral α , o por el estiramiento mecánico pulsátil, ha mostrado involucrar la producción intracelular de ROS y ser inhibido por antioxidantes. El mecanismo está relacionado a la activación mediada por ROS de varias proteínas cinasas activadas por mitógenos y la transcripción del factor nuclear κB .¹⁶ In vivo, el desarrollo experimental de hipertrofia ventricular izquierda por sobrecarga de presión en ratones o conejillos de indias, es atenuado por antioxidantes, implicando el papel de las ROS.

La fibrosis intersticial excesiva es un aspecto perjudicial importante de la hipertrofia ventricular izquierda y la IC crónica. Es bien conocido que el estrés oxidativo es pro-fibrótico en muchos órganos, y un trabajo reciente sugiere que las especies reactivas de oxígeno derivadas de la NOX2 oxidasa (miembro de la familia de las NADPH oxidasas) están involucradas en el desarrollo de fibrosis cardíaca intersticial.¹⁷

Una característica central de la IC crónica es el deterioro contráctil, el cual tiene una base multifactorial, involucrando los cambios en la función de los cardiomiocitos así como los cambios de la estructura y propiedades de las cámaras cardíacas. Estudios *in vitro* han mostrado que la función contráctil de los miocitos puede estar alterada por aumento de las ROS a través de varios mecanismos. En particular, la producción de ROS por la XO tiene relevancia fisiopatológica potencial: su producción por esta enzima conduce a un empeoramiento de la función cardíaca y de los índices de contractilidad miocárdica que podría deberse a que los radicales libres de oxígeno deprimen el mecanismo de acoplamiento excitación-contracción en el músculo cardíaco.¹⁸ Se ha reportado que los radicales libres de oxígeno generados por la XO deprimen la acumulación de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico y a la ATPasa de Ca^{2+} localizada en estos.¹⁹ Estos efectos podrían inducir una disminución en la contractilidad cardíaca y

de la tasa de relajación del músculo cardíaco. Otro mecanismo causal de la disminución de la contractilidad miocárdica puede ser el daño celular producido por los radicales libres de oxígeno, conduciendo a la peroxidación de los fosfolípidos de membrana, lo cual puede resultar en aumento de la fluidez de la membrana, incremento de la permeabilidad y pérdida de su integridad.

Las enzimas productoras de oxidantes presentan regulación hacia arriba en la IC, y existe alteración tanto en la cantidad como en la localización espacial de las enzimas productoras de NO (NOS y XO). Una deficiencia relativa de NO puede promover aún más la actividad oxidasa, lo cual sugiere que el NO puede ser un modulador global de los radicales libres de oxígeno. En presencia de $O_2^{\cdot-}$, el NO reacciona para producir peroxinitrito ($ONOO^{\cdot-}$), el cual inhibe la función de la XO primariamente por alteración oxidativa del sitio catalítico de molibdeno, reduciendo su actividad y la producción de oxígeno de radicales libres. Si la función endotelial está preservada y el estrés oxidativo es bajo, se espera que la actividad del NO sea suficiente para frenar la actividad de la XO. Este mecanismo de control regulatorio es efectivo siempre y cuando la XO no genere anión superóxido. Este proceso puede ocurrir en presencia de hipoxia cuando la enzima transfiere electrones al oxígeno molecular en lugar de hacerlo al NAD^+ durante las diferentes etapas del metabolismo de las purinas. Bajo estas condiciones, el aumento de superóxido puede inactivar el NO, reduciendo su control sobre la oxidasa vascular, lo que sugiere un importante mecanismo de base en el desarrollo de la disfunción endotelial en ICC, lo cual contribuye a la vasoconstricción sistémica y al aumento de las cargas cardíacas.¹

Además, el estrés oxidativo puede ser crítico en la activación de la apoptosis, el cual se cree es un importante contribuidor de la progresión de la ICC, especialmente en estadios avanzados.

Hiperuricemia: mecanismos y consecuencias en insuficiencia cardíaca

El AUS es el producto final del metabolismo de las purinas catalizada por la XO a partir de la hipoxantina o la xantina (figura 1).²⁰ Los humanos están expuestos a concentraciones de AUS 50 veces mayores que otros mamíferos debido a la falta de la urato oxidasa, la enzima responsable de iniciar la conversión del AU en alantoína, lo que los hace más susceptibles a la hiperuricemia.¹

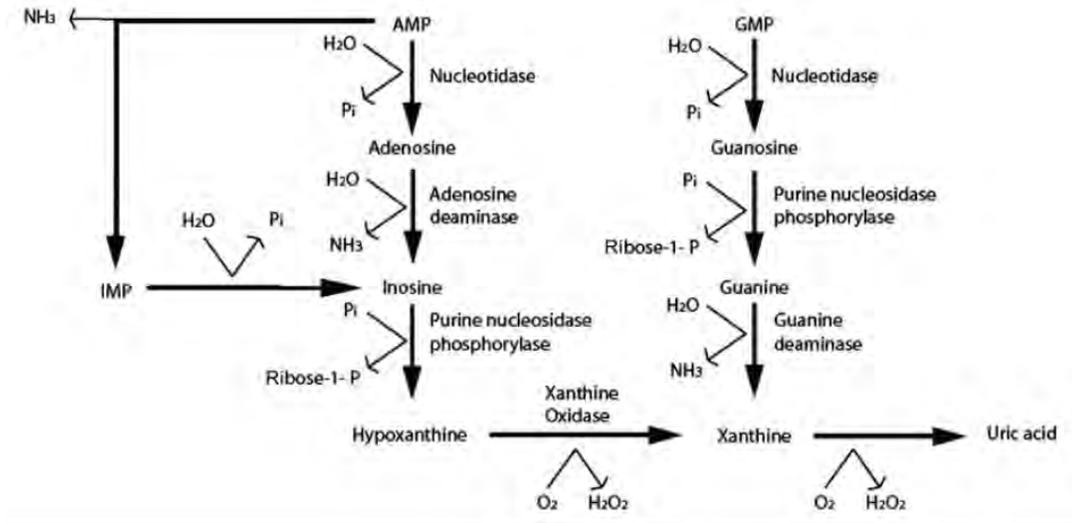


Figura 1. Metabolismo de las purinas. Las purinas provienen del metabolismo de los ácido nucleicos endógenos y de la dieta y son convertidos hasta AU a través de las acción de la XO.²⁰

El AUS se excreta primariamente a través del riñón, donde es filtrado completamente en el glomérulo, reabsorbido por completo en el túbulo proximal, posteriormente secretado (aproximadamente el 50% de la carga filtrada), y finalmente reabsorbido (figura 2).

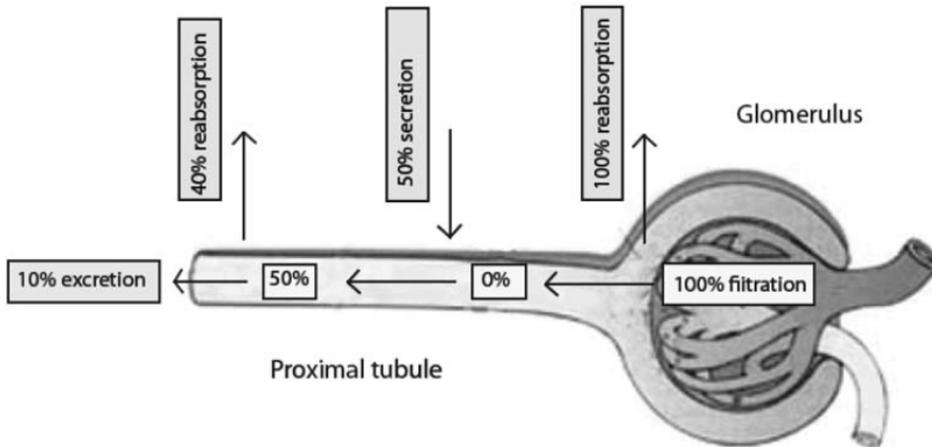


Figura 2. Excreción renal de AU. El AU se filtra por completo en el glomérulo, inmediatamente después se reabsorbe por completo del túbulo proximal, posteriormente se secreta de vuelta al túbulo proximal (aproximadamente el 50% de la carga filtrada); finalmente aproximadamente el 40% de la carga filtrada se reabsorbe. Como resultado, el 10% de la carga filtrada se excreta en orina

Los niveles normales de AUS son generalmente menores de 7 mg/dL en hombres y menores de 6.5 mg/dL en mujeres.¹ El AUS puede aumentar en la circulación por incremento en su generación, disminución de su excreción (la mayoría de las veces), o una combinación de estos dos mecanismos, aunque en muchos casos el mecanismo exacto no es bien entendido del todo. Existen varios contribuidores posibles que aumentan la producción de AU, incluyendo el aumento de la cantidad y actividad de la XO, aumento de la conversión de XDH a XO, o un aumento en el sustrato de la XO.

La hiperuricemia es un trastorno metabólico muy común. Los niveles elevados de AUS ocurren en 2-18% de la población, variando en relación con la edad, el género y muchos otros factores. Aparte de ser indicador diagnóstico de gota, el AUS se asocia con el síndrome metabólico, la enfermedad renal crónica y la enfermedad vascular cerebral isquémica.²⁰ Niveles altos de AUS han sido observados en estados hipóxicos, tales como en el EPOC, hipoxia neonatal, enfermedades cardiovasculares como cardiopatías cianóticas e insuficiencia cardíaca crónica y aguda. La hipoxia y el metabolismo oxidativo alterado contribuyen a aumentar los niveles de AUS. La hipoxia conduce a la acumulación de sus precursores, hipoxantina y xantina, y la activación de la XDH y la XO.

Debido a que la IC es la etapa final de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares, el AUS puede estar involucrado en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca.²⁰ Varios mecanismos potenciales han sido identificados para explicar esta asociación. Estudios prospectivos sugieren que los niveles de AUS son marcadores de metabolismo oxidativo deteriorado y de disfunción endotelial, los cuales están presentes en pacientes con IC. Se ha sugerido que en la IC, los niveles de AUS reflejan el grado de actividad de la XO. Una disminución de la perfusión renal puede también conducir a aumento en los niveles de AUS. Conforme la IC avanzada conduce a isquemia tisular y a elevación del lactato sérico, la excreción renal de AUS puede estar aún más alterada debido a que el lactato compite con el urato a través de un intercambiador de aniones orgánicos en el túbulo proximal. La excreción de AU depende de la función renal y puede estar aún más comprometida por el tratamiento con diuréticos en pacientes con IC. La asociación entre los niveles de AUS y alteración de la función renal es un hallazgo común. Sin embargo, la evidencia sugiere que la mayor producción de AU es el factor dominante en la IC y no la disminución de su secreción.²³

Aunque el hígado es la principal fuente de AU, el endotelio también contribuye a su producción. En el corazón, la XO está localizada únicamente en el endotelio capilar. Así, el AU generado en los estados hipóxicos se origina de las células endoteliales capilares, en lugar del miocardio, y la hiperuricemia en la IC puede reflejar los efectos metabólicos de la hipoxia en la microvasculatura.¹

Un estudio clínico reveló que existe una relación inversa entre las concentraciones de AUS y la medición de la capacidad funcional en pacientes con IC.²⁴ La población de este estudio estuvo conformada por 59 pacientes con IC debida a enfermedad arterial coronaria o cardiomiopatía dilatada y 16 controles sanos. El consumo máximo de oxígeno (MVO₂) y la pendiente entre la ventilación pulmonar y la producción de CO₂ (VE/VCO₂) fueron medidos durante la prueba de esfuerzo máximo en banda, la evaluación metabólica consistió en medir el AU, el perfil de lípidos y la sensibilidad a la insulina. Comparado con los controles sanos, los pacientes con IC tuvieron un 52% menos de MVO₂ (p<0.001), concentraciones séricas de ácido úrico 56.8% más altas (p<0.001), así como 60.5% menos sensibilidad a la insulina (p<0.001). En el análisis de regresión multivariable, la concentración de AUS surgió como un predictor significativo del MVO₂, tiempo de ejercicio (ambos p<0.001), pendiente VE/VCO₂ y clase funcional de la NYHA (ambos p<0.002), independientemente de la dosis de diurético, edad, IMC, creatinina sérica, ingesta de alcohol, niveles de insulina en plasma e índice de sensibilidad a la insulina. Esta fuerte correlación entre el AUS y el MVO₂ – el último indicador de alteración en la capacidad funcional debido a disminución del gasto cardíaco- sugiere que el metabolismo oxidativo alterado juega un importante papel en la fisiopatología y generación de los síntomas en IC.

Existen varios factores predictores de peor supervivencia en ICC. Las tres principales áreas de importancia pronóstica son el estado hemodinámico, la capacidad funcional y los factores metabólicos, incluyendo los procesos neuroendocrinos e inmunológicos. Varios estudios han sugerido que los factores metabólicos pueden tener mayor importancia que la evaluación convencional del estatus hemodinámico y las características clínicas.

Anker et. al.²⁵ propusieron un sistema de estratificación metabólico, funcional y hemodinámico para la evaluación del pronóstico en ICC (score MFH). Un sistema de este tipo dependería de un marcador metabólico directo. Propusieron posteriormente que el marcador metabólico sería el nivel de AU en suero, por lo que graduaron la relación entre el AUS y la supervivencia. En estudios separados, los

autores validaron el valor pronóstico del AUS (n=182) e investigaron la relación entre la decisión de poner en lista de trasplante cardiaco (n=120) y el score MHF. Este modelo esta basado en tres parámetros de riesgo: un nivel alto de AU como marcador del estado metabólico (M), un marcador de baja capacidad funcional (VO_2 pico ≤ 14 ml/kg/min) (F), y un marcador de función cardiaca pobre (FEVI $\leq 25\%$)(H). En el estudio de derivación, el nivel de corte de AUS que mejor predijo la mortalidad (a 12 meses) fue 565 mmol/L (9.5 mg/dL) (independientemente de la edad, el VO_2 pico, la FEVI, la dosis de diurético, y los niveles de sodio, creatinina y urea en suero; $p < 0.0001$). En el estudio de validación, el $AUS \geq 9.50$ mg/dL predijo mortalidad [cociente de riesgos instantáneos (HR) por sus siglas en inglés de 7.14, $P < 0.0001$]. En 16 pacientes (de ambos estudios) con $AUS > 9.50$ mg/dL, FEVI $\leq 25\%$ y VO_2 pico ≤ 114 mL/KG (score MFH de 3), la supervivencia a 12 meses fue menor (31%) comparada con los pacientes con dos factores de riesgo (64%), uno (77%), o ninguno de estos (98%, $p < 0.0001$). Los autores concluyeron que los niveles altos de AUS son un marcador fuerte e independiente de peor pronóstico en pacientes con ICC de moderada a severa.

He Huang et. al.²⁰ realizaron una revisión sistemática y un metanálisis para evaluar la asociación entre los niveles séricos de AUS y la incidencia de IC así como el pronóstico de los pacientes. Sus resultados mostraron que la hiperuricemia se asoció con un aumento del riesgo de incidencia de IC (HR 1.65, IC 95% 1.41-1.94), y del riesgo de mortalidad por cualquier causa (HR 2.15, IC 95% 1.64-2.83), mortalidad cardiovascular (HR 1.45, IC 95% 1.18-1.78), y el resultado compuesto de muerte o eventos cardiacos (HR 1.39, IC 95% 1.18-1.63) en pacientes con IC. Por cada aumento de 1 mg/dL en el nivel de AUS, las posibilidades de desarrollar IC aumentó por 19% (HR 1.19, IC 95% 1.17-1.21), y el riesgo de mortalidad por cualquier causa y del resultado compuesto en pacientes con IC aumentó por 4% (HR 1.04, IC 95% 1.02-1.06) y 28% (HR 1.28, IC 95% 0.97-1.70), respectivamente.

El concepto de regulación hacia arriba de la actividad de la XO como la causa primaria de hiperuricemia en la IC se apoya en el efecto terapéutico de la inhibición de la XO encontrado en algunos estudios. Gotsman I, et. al.²⁷ realizaron un seguimiento de pacientes con diagnóstico de IC, encontraron que los niveles de AUS fueron un predictor independiente de mortalidad y de hospitalizaciones por causas cardiacas y que el tratamiento con alopurinol se asoció con mejoría de la supervivencia.

El papel pronóstico del AUS en pacientes con síndromes de ICAD es menos evidente. En el estudio publicado por Pascual-Figal et al.²² se demostró el valor pronóstico del nivel de AUS en 212 pacientes egresados de una hospitalización por IC aguda. En este estudio se definió hiperuricemia como el nivel de AUS mayor de 7 mg/dL en hombres y mayor de 6 mg/dL en mujeres. El criterio de valoración primario de este estudio fue el compuesto de muerte y/o rehospitalización por IC. No se incluyeron a pacientes tratados con inhibidores de la xantina oxidasa. La hiperuricemia se asoció con peor clase funcional de la NYHA, sexo femenino e hipertensión arterial. Los pacientes con hiperuricemia tuvieron mayor disminución de la función renal y fueron más frecuentemente tratados con diuréticos de asa, digoxina y espironolactona. Los autores concluyeron que la hiperuricemia fue asociada con un mayor riesgo de muerte (HR 2.0, IC 95% 1.1–3.9, p=0.028), nueva readmisión por IC (HR 1.8, IC 95% 1.1–3.1, p=0.023) y la combinación de estos eventos (HR 1.9, IC 95% 1.2–2.9, p=0.004).

En el estudio de Hamaguchi et al.³² se realizó seguimiento a 2.1 años posterior al egreso hospitalario de 1 869 pacientes con IC, se demostró que la tasa de muerte por cualquier causa, muerte cardíaca y rehospitalización fue significativamente mayor en los pacientes con AUS \geq 7.4 mg/dL.

Filip Málek et al.²³ realizaron un estudio que incluyó 1 255 pacientes admitidos en los centros participantes del registro AHEAD (Acute HEart FAilure Database), con diagnóstico de ICAD-CA, ICAD-N o choque cardiogénico. Encontraron que una concentración de AUS mayor de 8.67 mg/dl fue asociado con aumento de la mortalidad intrahospitalaria en toda la población de estudio y en sujetos no tratados con alopurinol.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La IC actualmente es un problema de salud, ya que es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en la población. Su prevalencia e incidencia mundiales se están acercando a proporciones epidémicas, como ponen de manifiesto el incremento constante del número de ingresos por IC, la cifra creciente de muertes atribuibles a la IC y los costes crecientes asociados a la asistencia de los pacientes con IC. En todo el mundo, la IC afecta casi a 23 millones de personas.⁵ En países desarrollados afecta al 1-2 % de la población adulta.¹ En estudios poblacionales se reporta una incidencia que va de 1 a 5 casos por 1000 años-persona y en mayores de 75 años de edad aumenta hasta 40 casos por 1000 años-persona.²⁸ En Estados Unidos representa el diagnóstico más común entre los pacientes hospitalizados mayores de 65 años de edad. El número global de ingresos por insuficiencia cardíaca sigue aumentando debido al envejecimiento de la población, mayor supervivencia tras el infarto agudo de miocardio y prevención eficaz de la muerte súbita cardíaca. La mortalidad intrahospitalaria y el reingreso por insuficiencia cardíaca es elevado a pesar de los avances en la terapéutica.

En México es difícil establecer la magnitud del problema por la falta de información epidemiológica. En nuestra institución, 30% de ingresos a la Unidad Coronaria se debe a insuficiencia cardíaca aguda y la mortalidad es de alrededor del 15%.⁴

Varios estudios y metaanálisis previos han evaluado la asociación entre el AU sérico y el riesgo subsecuente de IC y eventos adversos, demostrando que los niveles elevados de AU pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo y el pronóstico de IC.^{21,22} Sin embargo, las estimaciones varían considerablemente entre los estudios debido a diferencias en la población de estudio, tamaño de muestra, etnicidad, duración del seguimiento y calidad del estudio.

JUSTIFICACIÓN

La estratificación del riesgo puede ser una herramienta clínica eficaz en IC, al ayudar a identificar a los pacientes situados a ambos extremos de la línea continua del riesgo; los pacientes con riesgo muy alto serán sometidos a una observación más estrecha o un tratamiento más intenso, mientras que aquellos con riesgo bajo podrían ahorrarse el ingreso o precisar un seguimiento y vigilancia menos exhaustivos.

En la ICAD se han desarrollado varios modelos predictivos, que pueden dividirse, por lo general, en dos grupos, los centrados en la mortalidad intrahospitalaria y aquellos que ponen el acento en los episodios posteriores al alta (muerte o reingreso).

Numerosos parámetros son capaces de predecir el pronóstico en pacientes con IC. Muchos de los parámetros modernos son sólo evaluados al usar herramientas en investigación que no se encuentran ampliamente disponibles. Se necesita un parámetro simple que pueda ser medido en cualquier parte a bajo costo. Se han hecho muy pocos intentos para desarrollar sistemas de puntuación para predecir el pronóstico en pacientes con IC, pero estos no son lo suficientemente simples para su aplicación general.

Según las premisas de Kimmenade y Januzzi,²⁹ los biomarcadores de IC de utilidad clínica deben medirse con facilidad y con alta precisión analítica, han de reflejar los procesos de interés implicados en la presencia y la progresión de la IC, no deben repetir la información clínica ya obtenida a la cabecera del paciente, y tienen que proporcionar información útil desde el punto de vista clínico, a fin de que quienes atienden al paciente establezcan o descarten un diagnóstico de manera rápida y fiable, determinen el pronóstico con mayor precisión y habiliten estrategias terapéuticas más satisfactorias. Aunque solo los péptidos natriuréticos cumplen todas estas condiciones, también se han identificado otros biomarcadores prometedores para su aplicación a la valoración de la IC.

La hiperuricemia en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda identifica a los sujetos con mayor riesgo de muerte y/o nueva hospitalización por insuficiencia cardíaca, como se ha demostrado en los estudios mencionados previamente, sin embargo en ninguno de ellos se ha analizado si la asociación de los niveles elevados de ácido úrico con la mortalidad es independiente al tipo de insuficiencia cardíaca aguda (de novo vs crónica agudizada).

Los resultados de este estudio contribuirán a identificar si la medición de AUS puede ser de utilidad para mejorar la estratificación del riesgo de pacientes ingresados a la Unidad Coronaria con diagnóstico de IC aguda, lo que permitirá optimizar y/o intensificar el tratamiento de los pacientes de riesgo alto de mortalidad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre niveles elevados de AUS medidos al ingreso hospitalario y mayor mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa en pacientes hospitalizados en la UCC con diagnóstico de egreso de ICAD?

HIPÓTESIS

Hipótesis alternativa:

Los pacientes hospitalizados en la UCC con diagnóstico de egreso de ICAD con mayores niveles de AUS a su ingreso hospitalario, tienen mayores tasas de mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa que los pacientes con niveles menores de AUS.

Hipótesis nula:

No existe relación entre los niveles de AUS medidos al ingreso hospitalario con la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes egresados la UCC con diagnóstico de ICAD.

OBJETIVOS

a) General

Valorar el impacto de los diferentes niveles de AUS en la mortalidad de los dos tipos de ICAD: crónica agudizada (ICAD-CA) y de novo (ICAD-N).

b) Particulares

- Demostrar que los niveles elevados de AUS en pacientes hospitalizados en la UCC con diagnóstico de egreso de ICAD están asociados con mayor mortalidad intrahospitalaria.

- Describir si la asociación entre niveles altos de AUS y mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con ICAD es diferente según el tipo de ICAD (ICAD-CA e ICAD-N).

- Describir la factores de riesgo, etiología, presentación clínica, resultados paraclínicos y tratamiento administrado de los pacientes hospitalizados en la UCC con diagnóstico de egreso de ICAD.

METODOLOGÍA

A. Diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y observacional.

B. Población de estudio

La conformaron los pacientes admitidos consecutivamente en la UCC del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" con diagnóstico de egreso de ICAD durante el periodo de estudio, registrados en la base de datos de la UCC del mismo Instituto.

C. Periodo

El periodo de estudio comprendió del 01 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2014.

D. Conformación de la muestra

Se incluyó el total de pacientes con diagnóstico de egreso de ICAD durante el periodo de estudio, que estuvieran registrados en la base de datos y que cumplieran los criterios de inclusión. Debido al diseño del estudio, no fue necesario el cálculo del tamaño de la muestra.

E. Criterios de selección

a) Inclusión:

- Pacientes de género masculino y femenino.
- Edad igual a mayor a 18 años.
- Pacientes hospitalizados en la UCC con diagnóstico de egreso de ICAD, ya sea ICAD-CA o ICAD-N.

Se definió ICAD como la presencia de signos y síntomas de IC de inicio rápido o empeoramiento de signos y síntomas de disfunción ventricular (disnea, estertores, taquicardia, edema de miembros inferiores, radiografía de tórax con datos de congestión venocapilar pulmonar y/o NT-pro BNP > 300 mg/ml) que requirieron de valoración por el servicio de urgencias y

hospitalización en la UCC; la insuficiencia cardiaca se evaluó clínicamente por la presencia de síntomas de clase funcional II o más de la NYHA y se corroboró por la determinación de la FEVI medida por ecocardiograma menor de 50%.

b) Exclusión:

- Pacientes que no contaran con determinación de AUS dentro de sus primeras 24 horas de su ingreso a la UCC.
- Pacientes que no contaran con los datos de todas las variables evaluadas en el estudio.

F. Metodología

Para recolectar la información se utilizaron los registros de la base de datos de la UCC del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. Se seleccionaron los pacientes hospitalizados en este servicio con diagnóstico de egreso de ICAD de cualquier etiología, en un periodo comprendido entre el 01 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2014.

G. Definición operacional de variables

La tabla 1 muestra la clasificación de las variables empleadas en el estudio, su escala de medición y la forma de presentación.

Tabla 1. Clasificación de las variables				
Variable	Tipo	Escala de medición	Método estadístico	Unidades
Edad	Cuantitativa, continua	Ordinal	Mediana, rango intercuartil 25-75	Años
Género	Cualitativa, dicotómica	Nominal	Frecuencia	Hombre Mujer
IMC	Cuantitativa, continua,	Ordinal.	Mediana, rango intercuartil 25-75	Kg/m ²
Tabaquismo actual	Cualitativa, dicotómica	Nominal	Frecuencia	Si No
Tabaquismo previo	Cualitativa, dicotómica	Nominal	Frecuencia	Si No
Alcoholismo	Cualitativa, dicotómica	Nominal	Frecuencia	Si No
Hipertensión arterial sistémica	Cualitativa, dicotómica	Nominal	Frecuencia	Si No
Dislipidemia	Cualitativa, dicotómica	Nominal	Frecuencia	Si No
Tipo de ICAD	Cualitativa dicotómica	Nominal	Frecuencia	ICAD-N ICAD-CA

Etiología de la ICAD	Cualitativa policotómica,	Nominal	Frecuencia	- SICA - CI crónica sin SICA - No isquémica
PAS	Cuantitativa, continua	Ordinal	Mediana, rango intercuartil 25-75	mmHg
PAD	Cuantitativa, continua	Ordinal	Mediana, rango intercuartil 25-75	mmHg
PAM	Cuantitativa, continua	Ordinal	Mediana, rango intercuartil 25-75	mmHg
FC	Cuantitativa, continua	Ordinal	Mediana, rango intercuartil 25-75	lpm
Clase Funcional NYHA	Cualitativa policotómica,	Ordinal	Frecuencia	Clase I Clase II Clase III Clase IV
FEVI	Cuantitativa, continua	Ordinal	Mediana, rango intercuartil 25-75	%
Ácido úrico	Cuantitativa, continua	Ordinal	Mediana, rango intercuartil 25-75	mg/dL
Glucosa	Cuantitativa, continua	Ordinal	Mediana, rango intercuartil 25-75	mg/dL
Creatinina	Cuantitativa, continua	Ordinal	Mediana, rango intercuartil 25-75	mg/dL
BUN	Cuantitativa, continua	Ordinal	Mediana, rango intercuartil 25-75	mg/dL
Sodio	Cuantitativa, continua	Ordinal	Mediana, rango intercuartil 25-75	mEq/L
Potasio	Cuantitativa, continua	Ordinal	Mediana, rango intercuartil 25-75	mEq/L
NT- proBNP	Cuantitativa, continua	Ordinal	Mediana, rango intercuartil 25-75	pg/ml
PCR	Cuantitativa, continua	Ordinal	Mediana, rango intercuartil 25-75	mg/L
Leucocitos	Cuantitativa, continua	Ordinal	Mediana, rango intercuartil 25-75	10 ³ /ml
Hemoglobina	Cuantitativa, continua	Ordinal	Mediana, rango intercuartil 25-75	g/dL
IECA/ARA2	Cualitativa, dicotómica	Nominal	Frecuencia	Si No
Betabloqueadores	Cualitativa, dicotómica	Nominal	Frecuencia	Si No
Diuréticos	Cualitativa, dicotómica	Nominal	Frecuencia	Si No
Digoxina	Cualitativa, dicotómica	Nominal	Frecuencia	Si No
Inotrópicos	Cualitativa, dicotómica	Nominal	Frecuencia	Si No
Norepinefrina	Cualitativa, dicotómica	Nominal	Frecuencia	Si No
Amiodarona	Cualitativa, dicotómica	Nominal	Frecuencia	Si No
Catéter Swan-Ganz	Cualitativa, dicotómica	Nominal	Frecuencia	Si No
BIAC	Cualitativa, dicotómica	Nominal	Frecuencia	Si No
VMI	Cualitativa, dicotómica	Nominal	Frecuencia	Si No
Hemofiltración	Cualitativa, dicotómica	Nominal	Frecuencia	Si No
Mortalidad	Cuantitativa, discreta	Razón	Frecuencia	# / %

H. Descripción de variables

1) Variables independientes:

a) Variables demográficas:

- **Edad:** edad en años al ingreso del paciente a la UCC.
- **Género:** sexo del paciente, se definió como hombre o mujer.
- **IMC:** indicador de la densidad corporal determinada por la relación entre peso y altura, evaluada mediante la fórmula = $\text{Peso (kg)} / \text{Estatura (m)}^2$.

b) Comorbilidades

- **Tabaquismo actual:** consumo de tabaco activo referido por el paciente.
- **Tabaquismo previo:** consumo de tabaco referido por el paciente ya suspendido al momento del ingreso a la UCC.
- **Alcoholismo:** consumo de alcohol activo que interfiere con las actividades de la vida cotidiana referido por el paciente.
- **Hipertensión arterial sistémica:** antecedente de un diagnóstico de hipertensión arterial sistémica con cifras de TA $\geq 140/90$ mmHg o consumo de fármacos antihipertensivos referido por el paciente.
- **Diabetes mellitus:** antecedente de un diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, o uso de hipoglucemiantes orales y/o insulina, referido por el paciente.
- **Dislipidemia:** antecedente de hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia referido por el paciente.

c) Variables clínicas

- **Tipo de IC aguda:** la ICAD se clasificó como 1) ICAD-N, si fue el primer evento de IC en un paciente sin disfunción cardíaca conocida; y 2) ICAD-CA, si el paciente ya se conocía con disfunción cardíaca previa y se presentó con exacerbación de los signos y síntomas de IC o deterioro de su clase funcional.
- **Etiología de la ICAD:** Se definieron tres causas principales de IC: 1) síndrome coronario agudo (SICA), 2) cardiopatía isquémica crónica sin SICA; y 3) etiología no isquémica (que

incluyeron cardiopatías valvulares, miocardiopatías, insuficiencia cardíaca derecha y cardiopatías congénitas).

d) Condiciones de ingreso

- **PAS:** valor máximo de la presión arterial que se alcanza en sístole, obtenida mediante esfigmomanómetro electrónico o manual al ingreso hospitalario, medida en mmHg.
- **PAD:** presión mínima de la sangre contra las arterias que ocurre durante el diástole, obtenida mediante esfigmomanómetro electrónico o manual al ingreso hospitalario, medida en mmHg.
- **PAM:** presión efectiva de perfusión tisular, obtenida mediante la fórmula $PAM = (2 \times PAD) + PAS / 3$; medida en mmHg al momento del ingreso hospitalario.
- **FC:** número de latidos cardíacos por minuto al momento del ingreso hospitalario.
- **Clase funcional de la NYHA:** escala de clasificación de la IC por la New York Heart Association, basada en los síntomas y capacidad de realizar actividad física referida por el paciente. Clase I: asintomáticos al realizar una vida normal. Clase II: fatigabilidad y/o disnea con grandes o medianos esfuerzos; levemente incapacitados. Clase III: fatigabilidad o disnea con pequeños esfuerzos, incapacitados importantemente. Clase IV: fatigabilidad y disnea con el reposo, incapacidad física total.
- **FEVI:** porcentaje del volumen diastólico que es expulsado en cada latido, medido por ecocardiograma durante la estancia intrahospitalaria y reportada en %.

e) Estudios laboratorio. Determinados por química sanguínea en el laboratorio del INCICH.

- **Ácido úrico:** producto final del metabolismo de las purinas proveniente de la oxidación de la xantina e hipoxantina por la vía de xantina oxidasa, medido en mg/dL.
- **Glucosa:** monosacárido de origen natural que representa la vía primaria para obtención de energía de las células, medida en mg/dL.
- **Creatinina:** producto de degradación de la creatina a nivel de las células musculares, medida en mg/dL.
- **BUN:** cantidad de nitrógeno circulando en forma de urea en el torrente sanguíneo, medido en mg/dL.

- **Sodio:** catión más común numéricamente en el plasma sanguíneo, medido en mEq/L.
 - **Potasio:** ión positivo que se encuentra principalmente dentro de las células del organismo, medido en mEq/L.
 - **NT-proBNP:** prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral, biológicamente inactivo, secretado por los ventrículos cardíacos en respuesta a un alargamiento excesivo de las células del músculo cardíaco, medido en pg/mL.
 - **PCR:** proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación, medida en mg/L.
 - **Hemoglobina:** hemoproteína de la sangre, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos y el dióxido de carbono desde los tejidos hasta los pulmones que lo eliminan, medida en g/dL.
 - **Leucocitos:** conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria, medidos en #/ml.
- f) **Medicamentos**, administrados como parte del tratamiento durante la estancia de los pacientes en la Unidad Coronaria:
- **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor 1 de angiotensina II:** fármacos que bloquean en el sistema renina angiotensina al inhibir la conversión de angiotensina I en angiotensina II o la unión de la angiotensina II a su receptor, incluyen captopril, enalapril, ramipril, lisinopril, losartán, telmisartán, irbersartán, candersartán y valsartán.
 - **Betabloqueadores:** fármacos que comparten la característica de unión a los receptores beta-adrenérgicos, con lo cual logra un antagonismo competitivo, incluyen metoprolol, carvedilol, propanolol, bisoprolol, nevigolol, esmolol y atenolol.
 - **Diuréticos:** fármacos que estimulan la excreción renal de agua y electrolitos, se incluye el uso de furosemida o bumetanida por vía intravenosa.
 - **Digoxina:** glucósido cardiotónico, usado como agente antiarrítmico y en la insuficiencia cardíaca al tener un efecto inotrópico positivo.

- **Inotrópicos:** fármacos que aumentan el rendimiento cardíaco (contractilidad y gasto cardíaco), se incluye dobutamina y levosimendán.
- **Norepinefrina:** catecolamina que estimula receptores adrenérgicos α_1 y levemente receptores adrenérgicos β_1 , con efecto vasoconstrictor.
- **Amiodarona:** agente antiarrítmico usado en varios tipos de taquiarritmias tanto ventriculares como supraventriculares.

g) Medidas o dispositivos invasivos, utilizados durante la estancia en la Unidad coronaria como parte del tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda.

- **Catéter de flotación en la arteria pulmonar (Swan-Ganz):** dispositivo para monitorización invasiva del gasto cardíaco.
- **Balón intraórtico de contrapulsación:** sistema de asistencia circulatoria mecánica intracorpórea temporal, con el objetivo de mejorar el aporte de oxígeno al miocardio y reducir la carga de trabajo del corazón.
- **Ventilación mecánica invasiva:** estrategia terapéutica que consiste en reemplazar o asistir mecánicamente la ventilación pulmonar espontánea cuando ésta es inexistente o ineficaz para la vida.
- **Hemofiltración:** técnica de depuración extracorpórea continua que utiliza el gradiente de presión existente entre la vena y la arteria del paciente (arteriovenosa) o el generado entre dos venas (venovenosa) para hacer pasar la sangre a través de un dializador de baja resistencia y extraer líquido, electrolitos y solutos.

2) Variable dependiente:

- a) **Mortalidad intrahospitalaria:** número de pacientes fallecidos durante su estancia intrahospitalaria por cualquier etiología, entre el total de pacientes de la muestra, expresada en porcentaje.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para realizar el análisis estadístico se utilizó el software SPSS versión 13.0 para Windows.

Se analizó la distribución de las variables cuantitativas usando la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y se resumieron usando la media y la desviación estándar o la mediana y el rango del percentil 25 al 75 si su distribución fue paramétrica o no paramétrica, respectivamente. Las variables cualitativas (categóricas) se presentaron como porcentajes.

La comparación de las variables categóricas entre los cuatro grupos del nivel de ácido úrico sérico se realizó con la prueba de Chi cuadrada de Pearson. La comparación de las variables cuantitativas entre los cuatro grupos del nivel de ácido úrico sérico se realizó con la prueba de Kuskal-Wallis.

El nivel de significación estadística se estableció en las diferentes pruebas empleadas para un valor de $p < 0.05$.

ASPECTOS ÉTICOS

Se consideró la confidencialidad de los pacientes y los datos obtenidos del expediente clínico.

Al tratarse de estudio descriptivo, no experimental, no hubo exposición de riesgo.

Se siguieron las recomendaciones del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, de los Estados Unidos Mexicanos, Título Segundo, Capítulo Uno.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se identificaron a 5 579 pacientes con diagnóstico de ICAD ingresados en la UCC entre el 01 de enero de 2007 y el 31 diciembre de 2014. De estos pacientes, 1 740 (el 31.2%) tuvieron determinación del nivel de AUS durante las primeras 24 horas de su ingreso, los cuales conformaron el grupo final de estudio.

La edad media del grupo de estudio fue de 61.1 años, con predominio del género masculino (66.1%). La mediana del IMC fue de 26.6 kg/m². Respecto a la historia médica recogida de la base de datos y que fue referida por los pacientes a su ingreso a la UCC, el 26.7% de los pacientes tenía antecedente de tabaquismo previo, el 16.1% tabaquismo actual y el 9.8% alcoholismo. El 54.6% se conocía con HAS, el 39% con DM y el 27.4% con dislipidemia.

La mediana del nivel de AUS en el grupo de estudio fue de 7.4 mg/dL, con rango intercuartil del 25 al 75% de 6.0 a 9.22 mg/dL. 886 pacientes (50.9%) tuvieron AUS < 7.4 mg/dl y 854 pacientes (49.08%) tuvieron AUS > 7.4 mg/dL.

Para realizar la comparación de las demás variables, se categorizaron a los pacientes del estudio en cuartiles de acuerdo al nivel de AUS como sigue:

- 1) Cuartil 1 (Q1): AUS menor o igual 6.0 mg/dL, (n=445);
- 2) Cuartil 2 (Q2): AUS de 6.10 a 7.40 mg/dL (n=441);
- 3) Cuartil 3 (Q3): AUS de 7.41 a 9.22 mg/dL (n=420); y
- 4) Cuartil 4 (Q4): AUS mayor de 9.22 mg/dL (n=434).

Los detalles de las características demográficas y la comparación de su frecuencia entre los cuartiles del nivel de AUS se muestran en la tabla 2. Como se puede observar, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las características demográficas y de los antecedentes médicos estudiados entre los cuartiles del nivel de AUS.

Tabla 2. Características demográficas					
<i>Características</i>	AUS ≤6.0	AUS 6.10-7.40	AUS 7.41-9.22	AUS >9.22	Valor de <i>p</i>
Edad* - mediana (rango intercuartil)	61 (51-71)	63 (54-72)	62 (53-71)	62 (53-74)	0.28
Sexo masculino total (%)	275 (61.8)	289 (65.7)	280 (66.7)	305 (70.3)	0.06
IMC - mediana (rango intercuartil)	26.2 (23.4-28.5)	25.8 (23.6-28.0)	26.0 (23.8-29.3)	26.44 (23.8-29.9)	0.17
<i>Historia médica - total (%)</i>					
Tabaquismo actual	82 (18.4)	78 (17.7)	63 (15)	58 (13.4)	0.14
Tabaquismo previo	125 (28.1)	122 (27.7)	105 (25)	113 (26)	0.71
Alcoholismo	39 (8.8)	44 (10)	33 (7.9)	54 (12.4)	0.12
Hipertensión arterial sistémica	232 (52.1)	240 (54.4)	241 (57.4)	237 (54.6)	0.49
Diabetes mellitus	170 (38.2)	165 (37.4)	181 (43.1)	164 (37.8)	0.28
Dislipidemia	39 (27)	44 (27.4)	33 (29.8)	54 (25.6)	0.58

* en años, ^ kg/m²

Del total de 1 740 pacientes, 962 (55.3%), tuvieron diagnóstico de egreso de ICAD-CA y 778 (44.7%) de ICAD-N. La figura 3 muestran como en el grupo de ICAD-CA el mayor número de pacientes se encontró en los cuartiles de AUS más altos, por el contrario, en el grupo de pacientes con ICAD-N la mayoría de pacientes se encontró en los cuartiles de AUS más bajos.

□

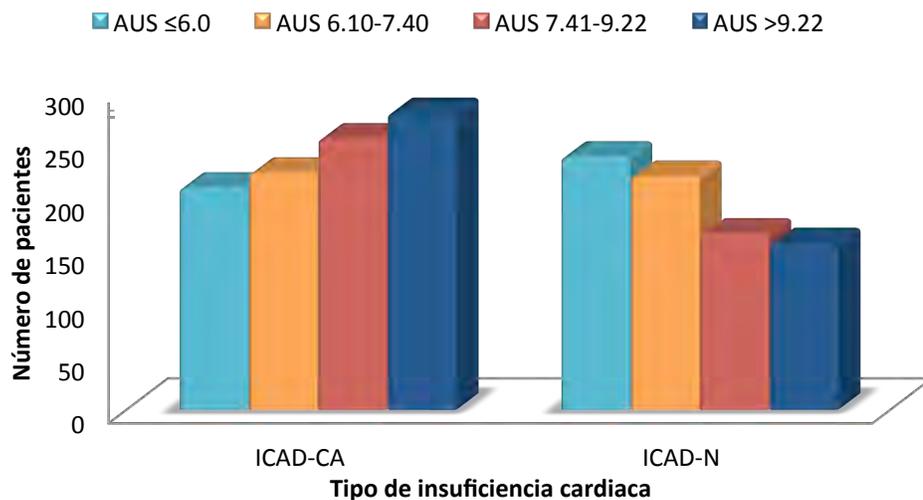


Figura 3. Nivel de AUS en los dos tipos de ICAD

Con respecto a la etiología de la ICAD, en este estudio se encontró que la causa más frecuente fueron los SICA, los cuales se observaron en el 48.2% de los pacientes, seguido de cardiopatías no isquémicas (cardiopatías valvulares, miocardiopatías, insuficiencia cardíaca derecha y cardiopatías congénitas), que se encontraron en el 40.7% de los pacientes, y de cardiopatía isquémica crónica sin SICA, que se encontró en el 11.1% de los casos.

La figura 4 muestra la distribución en porcentajes de la etiología de ICAD en los cuartiles del nivel de AUS. Se observa que a excepción del Q4, donde la principal causa de la ICAD fue la etiología no isquémica, en el resto de los cuartiles la causa más frecuente de ICAD fueron los SICA, mientras que la etiología menos frecuente en los cuatro grupos fue la no isquémica.

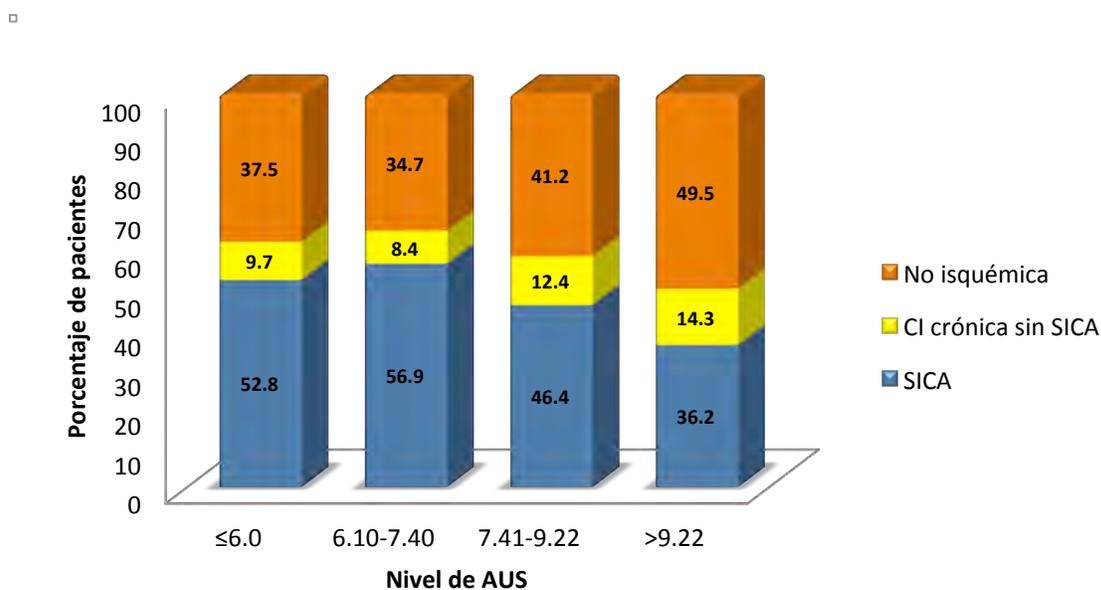


Figura 4. Etiología de la ICAD

De las variables de la presentación clínica, se encontró que la PAS media fue de 126.04 ± 36.48 mmHg, la PAD media fue de 76.35 ± 18.22 mmHg, la media de la PAM fue de 92.79 ± 21.7 mmHg y la FC media fue de 90 ± 36 lpm. Se encontró que la mayoría de los pacientes a su ingreso se encontraron en clase funcional II de la NYHA (el 57.9%) y solo 7.8% ingresaron en clase funcional IV.

La tabla 3 muestra la comparación de estas variables entre los cuartiles del nivel de AUS, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la PAS, PAD, PAM y la FC entre los cuartiles, pero si se entre la clase funcional, ya que los pacientes de los cuartiles mayores se presentaron más frecuentemente con clase funcional III y IV.

Tabla 3. Presentación clínica al momento del ingreso					
Variable	AUS ≤6.0	AUS 6.10-7.40	AUS 7.41-9.22	AUS >9.22	Valor de <i>p</i>
PAS (mmHg)*	120 (107.5-140)	120 (110-140)	125 (109-143)	120 (105-138.5)	0.06
PAD (mmHg)*	74 (65-84)	75 (65-85.75)	77 (68-88)	90 (79-103)	0.27
PAM (mmHg)*	90 (80-103.3)	91.5 (80-103.3)	93 (81.3-105.3)	90 (79.1- 103.3)	0.12
FC (lpm)*	85 (71.7-100)	88 (71.7-102)	90 (73-105)	90 (75-108.5)	0.10
Clase funcional NYHA – total (%)					0.00
II	289 (64.9)	280 (63.5)	239 (56.9)	199 (45.9)	
III	122 (27.4)	128 (29)	147 (35)	200 (46.1)	
IV	34 (7.6)	33 (7.5)	34 (8.1)	35 (8.1)	

* Mediana y rango intercuartil.

Tabla 4. Resultados de laboratorio y FEVI					
Variable	AUS ≤6.0	AUS 6.10-7.40	AUS 7.41-9.22	AUS >9.22	Valor de <i>p</i>
Hemoglobina* (g/dL)	13.7 (11.8-15.4)	13.6 (12-15)	13.4 (11.3-15.1)	13.5 (11.8- 15.5)	0.59
Leucocitos* 10 ³ /ml	9.4 (7.4-12.7)	9.6 (7.2-12.4)	9.5 (7.2-12.8)	9.1 (7.3-11.9)	0.39
Glucosa* (mg/dL)	126.5 (103.2-177.7)	125 (101.4-172)	130 (103.2-179.5)	121 (99-169.7)	0.09
Creatinina* (mg/dL)	0.99 (0.8-1.3)	1.1 (0.9-1.5)	1.3 (1.0-1.9)	1.6 (1.2-2.4)	0.00
BUN* (mg/dL)	20.3 (14-31)	22 (16.6-32.2)	27 (19-41)	35 (24-55.2)	0.00
Sodio* (mEq/L)	137 (135-139.3)	138 135-140)	137.5 (134-140)	137 (133-140)	0.01
Potasio* (mEq/L)	4.2 (3.9-4.6)	4.3 (3.9-4.7)	4.3 (3.9-4.9)	4.6 (4.0-5.2)	0.00
NT-pro-BNP* (pg/mL)	3 830 (1 628- 9 167.7)	4 838 (2 123- 10 542)	7 834 (3 367- 19 034)	12 016 (5 070- 25 010)	0.00
PCR* (mg/L)	20 (6.5-88.9)	21 (7.2-78.9)	22.1 (8.9-87.7)	41.1 (12-99)	0.00
FEVI por ECO (%)	40 (30-50)	40 (30-50)	38 (28-49.2)	35 (25.2-46.7)	0.00

*Se presentan con mediana y rango intercuartil

La tabla 4 muestra los resultados de laboratorio medidos al ingreso hospitalario y la comparación en los cuartiles del nivel de AUS. Se observa como los niveles de creatinina, BUN, sodio, potasio, NT-pro-BNP y PCR en sangre se encontraron más altos a mayores niveles de AUS con diferencias estadísticamente significativas entre los cuartiles. La FEVI medida por ecocardiografía tuvo una media de 40.7% y como se muestra en la tabla 3, el Q4 tuvo menor FEVI (mediana de 35%, rango intercuartil de 25.2-46.7%), con una diferencia estadísticamente significativa respecto a los demás cuartiles.

Respecto al tratamiento administrado para el manejo de la ICAD durante la estancia de los pacientes en la UCC, los fármacos más utilizados fueron los diuréticos intravenosos, los cuales se usaron en el 81.3% de los pacientes, seguido de los inhibidores del sistema renina angiotensina (IECA o ARA 2), fármacos que se administraron en el 70.3% de los pacientes; los betabloqueadores, que se administraron en el 38.4%; la digoxina, que se usó en el 14.9%; y la amiodarona, que se usó en el 10.7% de los pacientes. Se requirió del uso de algún inotrópico tipo dobutamina o levosimendán en el 12.2% de los pacientes y del vasopresor norepinefrina en el 14.5% de los pacientes.

La tabla 5 muestra la comparación entre los cuartiles del nivel de AUS respecto al tratamiento farmacológico y las medidas invasivas usadas en los pacientes durante su estancia en la UCC. Como hallazgo relevante destaca que la administración de IECA/ARA2 y betabloqueadores fue más frecuente en los cuartiles de AUS más bajos, con una diferencia estadísticamente significativa, mientras que la administración de diuréticos, digoxina, inotrópicos y norepinefrina fue más frecuente en los cuartiles de AUS más altos, igualmente con una diferencia estadísticamente significativa. La administración de amiodarona no tuvo diferencia significativa entre los cuartiles.

Se usó catéter de flotación en la arteria pulmonar para orientar el tratamiento de la ICAD en el 1.3% de los pacientes, se colocó balón de contrapulsación intraórtico (BIAC) en el 5.1%, el 10.4% de los pacientes requirió de ventilación mecánica invasiva (VMI) y el 1.6% de hemofiltración. Ninguna de estas medidas invasivas mencionadas tuvo diferencia estadísticamente significativa al compararse su uso entre los cuartiles del AUS.

Tabla 5. Tratamiento intrahospitalario					
Variable*	AUS ≤6.0	AUS 6.10-7.40	AUS 7.41-9.22	AUS >9.22	Valor de p
IECA/ARA2	334 (75.1)	330 (74.8)	303 (72.1)	256 (59)	0.00
Betabloqueadores	190 (42.7)	182 (41.3)	153 (36.4)	144 (33.2)	0.01
Diuréticos	308 (69.2)	354 (80.3)	370 (88.1)	383 (88.2)	0.00
Digoxina	49 (11)	45 (10.2)	73 (17.4)	93 (21.4)	0.00
Inotrópicos (Dobutamina o Levosimendan)	44 (9.9)	48 (10.9)	47 (11.2)	74 (17.1)	0.00
Norepinefrina	55 (12.4)	64 (14.5)	63 (15)	71 (16.4)	0.00
Amiodarona	51 (11.5)	46 (10.4)	38 (9)	51 (11.6)	0.57
Catéter Swan- Ganz	2 (4)	9 (2)	5 (1.2)	7 (1.6)	0.19
BIAC	19 (4.3)	27 (6.1)	22 (5.2)	20 (4.6)	0.60
VMI	43 (9.7)	43 (9.8)	51 (12.1)	44 (10.1)	0.60
Hemofiltración	7 (1.6)	3 (0.7)	9 (2.1)	9 (2.1)	0.28

* se presentan como total y (%)

Durante el periodo de estudio, 196 pacientes fallecieron durante su estancia intrahospitalaria, (mortalidad intrahospitalaria del 11.3%). Los pacientes con ICAD-N tuvieron mayor mortalidad que los pacientes con ICAD-CA (13.5% vs 9.4%).

La figura 5 muestra la relación entre la mortalidad intrahospitalaria y el nivel de AUS. Se observa como existió mayor mortalidad a mayor nivel de AUS, siendo del 14.3% en el cuartil de AUS > 9.22 mg/dL, frente al 8.8% en el cuartil de AUS ≤6.0 mg/dL, 9.8% en el cuartil de AUS de 6.1-7.4 mg/dL y del 12.4% en el cuartil de AUS de 7.41-9.22 mg/dL, con una diferencia estadísticamente significativa entre los cuartiles (p 0.04).

Se analizó posteriormente la relación entre el nivel de AUS y la mortalidad intrahospitalaria según el tipo de ICAD: ICAD-CA e ICAD-N.

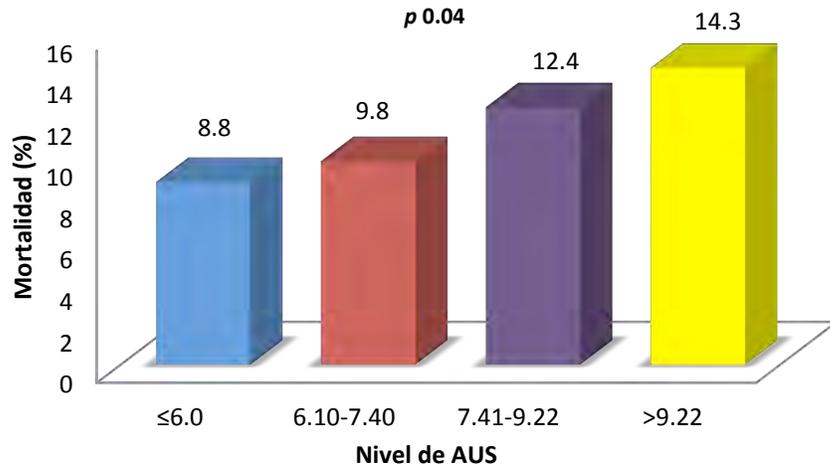


Figura 5. Relación entre mortalidad intrahospitalaria con los niveles de AUS

Se observó que en el grupo de pacientes con ICAD-N a mayor nivel de AUS, mayor mortalidad como se observa en la figura 6. El cuartil de AUS >9.22 mg/L presentó una mortalidad del 21.7% frente al 7.9% en el cuartil de AUS ≤ 6.0 mg/L, 11.9% en el cuartil de AUS de 6.1-7.4 mg/L y del 16.4% en el cuartil de AUS de 7.41-9.22 mg/L, diferencias estadísticamente significativas ($p 0.001$).

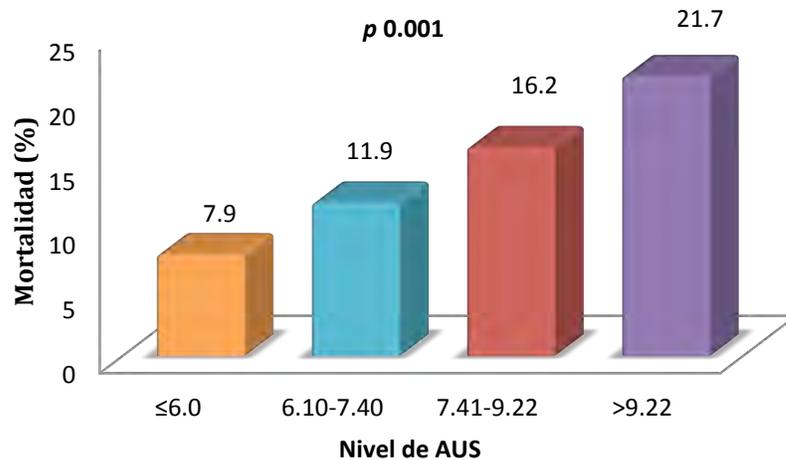


Figura 6. Mortalidad intrahospitalaria en pacientes con ICAD-N

Sin embargo, al analizar el grupo de pacientes con ICAD-CA, no se encontró relación entre el nivel de AUS y la mortalidad intrahospitalaria, como se observa en la figura 7, que muestra que a pesar de que la mortalidad del cuartil de AUS > 9.22 mg/L fue mayor que los otros grupos (10.1% frente al 9.9% en el cuartil de AUS ≤ 6.0 mg/L, 7.7% en el cuartil de AUS de 6.1-7.4 mg/L y del 9.9% en el cuartil de AUS de 7.41-9.22 mg/L), esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p 0.795).

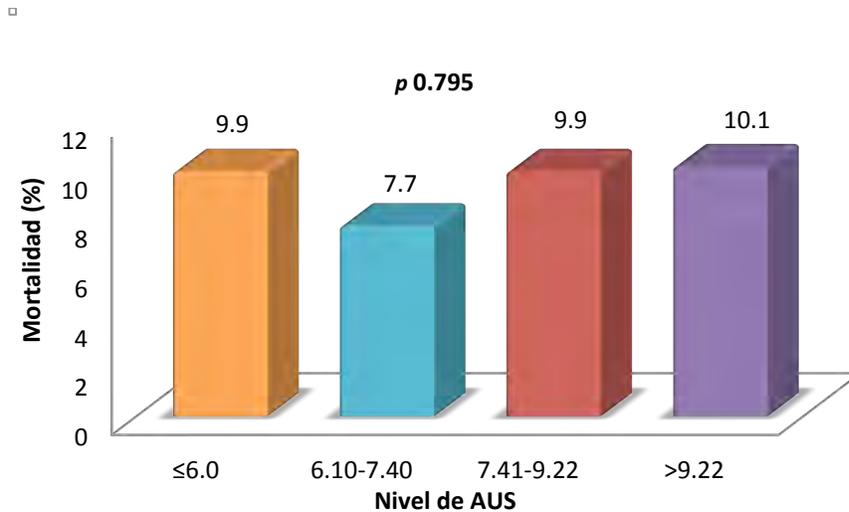


Figura 7. Mortalidad intrahospitalaria en pacientes con ICAD-CA

DISCUSIÓN

Múltiples estudios y metaanálisis han demostrado la asociación entre niveles altos de AUS y mayor mortalidad a largo plazo en pacientes con ICC, sin embargo son pocos los que han abordado esta asociación en pacientes con ICAD y si esta relación es igual para ambos tipos de ICAD.

La mediana del nivel de AUS en este grupo de estudio fue de 7.4 mg/dL, con rango intercuartil del 25 al 75% de 6.0 a 9.22 mg/dL. Estos valores son similares a los encontrados en el estudio de Málek F. et al.²³ quienes reportaron una media de AUS de 7.2 mg/dL (percentil 5-95% de 3.5-11.7 mg/dL).

La edad media en este grupo de pacientes fue similar a la encontrada en otros estudios que describen la asociación entre mortalidad en pacientes con ICC y AUS^{30,31}, y menor que la encontrada en los estudios que exploran el valor pronóstico del AUS y la mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo en sujetos con ICAD, en el que la edad media encontrada está en el rango de 71.1 a 73.4 años^{2,32}. Al igual que en todos estos estudios mencionados, hubo predominio del sexo masculino, y concuerda con los hallazgos de la cohorte del estudio Framingham en el que la incidencia de IC fue un tercio menor en mujeres que en hombres ajustado para la edad.³³ La mediana del IMC se encontró dentro del intervalo considerado como sobrepeso y fue mayor que en el estudio de Hamaguchi et al.³², realizado en Japón, lo que esta en concordancia con la mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en nuestra la población. La asociación entre obesidad y AUS está bien establecida, siendo el IMC un factor de riesgo modificable importante de hipeuricemia³⁴.

Los principales factores de riesgo de IC descritos son HAS, enfermedad arterial coronaria, diabetes mellitus, tabaquismo y valvulopatías. En la cohorte de Framingham se encontró que la HAS está asociada con un aumento de la incidencia de IC de 3 veces en mujeres jóvenes (< 65 años) y de 4 veces en hombres jóvenes, mientras que la diabetes mellitus aumenta 8 veces el riesgo de desarrollar IC en mujeres < 65 años.³³ En nuestro estudio el antecedente médico más frecuente fue el de HAS, seguido en frecuencia de DM y de dislipidemia, sin encontrarse diferencias en su frecuencia entre los cuartiles del AUS, hallazgos similares a los de Hamaguchi et al.³², quienes tampoco encontraron diferencias en la frecuencia de estas comorbilidades entre pacientes con AUS ≥ 7.4 o < 7.4 mg/dL. Un importante porcentaje de los pacientes tenía antecedente de tabaquismo actual o pasado (el 42%), con igual

frecuencia entre los cuatro grupos del AUS, a diferencia de lo reportado por Hamaguchi et al.³², en donde se encontró que el tabaquismo fue significativamente más frecuente entre los pacientes con hiperuricemia.

Como ya se mencionó previamente la ICCA-CA es la forma más frecuente de ICAD (70% de los casos).

³⁵ Los hallazgos de este estudio corroboraron esta premisa, si bien el predominio no fue tan franco, pues el 55% de los casos se debieron a ICAD-CA y el 44.7% correspondieron a ICAD-N.

La causa más frecuente de la ICAD fueron los SICAS, hallazgo similar al de otros estudios que han reportado que la causa más frecuente de ICAD es la enfermedad arterial coronaria.^{23, 36.}

El PAS es uno de los parámetros de la presentación clínica de mayor implicación pronóstica, ya que la PAS baja (<90 mmHg), esta asociada con peor pronóstico. La media de la PAS fue de 126.04 ± 36.48 mmHg, siendo similar en los cuatro grupos del AUS, hallazgos que concuerdan con la descripción previa de que la mayoría de los pacientes con ICAD se presentan con PAS preservada (90-140mmHg) o elevada (>140 mmHg).³

Un hallazgo interesante del estudio fue que de las variables de presentación clínica, la clase funcional al ingreso fue la única que mostró diferencia estadísticamente significativa entre los cuartiles del AUS. Hubo más pacientes en clase funcional II en el cuartil de AU ≤ 6.0 mg/dL que en los demás cuartiles, al contrario de lo observado en la clase funcional III y IV, en donde hubo más pacientes en el cuartil de AUS > 9.22 m/dL. Esto contrasta con los hallazgos del estudio de Hamaguchi et al.³², en donde no hubo diferencias en la clase funcional entre los pacientes con AUS ≥ 7.4 y < 7.4 mg/dL.

La FEVI medida por ecocardiografía tuvo una media de 40.7%, similar a la reportada en el estudio de Málek F. et al.²³ quienes reportaron una FEVI media de 37%. Al realizar la comparación entre los cuartiles del AUS se observó que la FEVI fue mayor en el cuartil del AUS ≤ 6.0 mg/dL y menor en el cuartil del AUS > 9.22 mg/dL. Hamaguchi et al.³² también encontraron diferencias estadísticamente significativas en la FEVI dependiendo del nivel de AUS, siendo mayor (media de 46.1%) en pacientes con AUS < 7.4 mg/dL que en los pacientes con AUS ≥ 7.4 mg/dL (media de 42.8%), mientras que Málek F. et al.²³ encontraron diferencias estadísticamente significativas en el valor de la FEVI entre los pacientes que no recibían alopurinol previo su ingreso (FEVI de 39.5%), la cual fue mayor que la media de los que sí estaban en tratamiento con alopurinol (FEVI de 34%).

Del resto de los paraclínicos analizados, se encontró que los niveles de creatinina, BUN, sodio, potasio, NT-pro-BNP y PCR en sangre estuvieron más elevados en los cuartiles de AUS superiores, con los valores más altos en el cuartil de AUS > 9.22 mg/dL. Málek F. et al.²³ también reportaron mayores niveles de creatinina sérica y de BNP en el grupo de pacientes con nivel de AUS > 7.4 mg/dL que en el grupo con AU < 7.4 mg/dL.

Al analizar los fármacos que se utilizaron como parte del tratamiento de la ICAD, destaca como hallazgo relevante que los IECA/ARA2 y los betabloqueadores se administraron con mayor frecuencia a los pacientes del cuartil de AUS ≤ 6.0 y con menor frecuencia a los del cuartil de AUS >9.22. Lo contrario se observó para los diuréticos, la digoxina, los inotrópicos y la norepinefrina, fármacos que fueron administrados con mayor frecuencia a los pacientes del cuartil de AUS >9.22. Esto, junto con el comportamiento de la clase funcional y de los estudios de laboratorio mencionado previamente, son datos indirectos de que los pacientes con mayores niveles de AU se presentaron o desarrollaron mayor deterioro clínico durante su estancia intrahospitalaria, aunque habría que realizar estudios prospectivos para confirmar estos hallazgos, sobretodo porque no se encontraron diferencias significativas en el uso de medidas más agresivas, como el BIAC, VMI, hemofiltración ni del uso de catéter Swan-Ganz entre los grupos del AUS. Málek F. et al.²³ encontraron mayor uso de IECA/ARA2 y betabloqueadores en pacientes con ICAD que no se encontraban con tratamiento con alopurinol previo a su ingreso, y mayor uso de diuréticos, digoxina, estatinas y antiarrítmicos en quienes no tomaban alopurinol, sin embargo no encontraron diferencias entre estos dos grupos respecto a la frecuencia de hipotensión que requirió alguna intervención.

La mortalidad intrahospitalaria de todo el grupo de estudio fue del 11.3%, siendo mayor para el grupo de ICAD-N. Esta mortalidad es mayor a la reportada en ICA reportada en grandes estudios que va del 4 % en el estudio ADHERE de 110 000 pacientes y el OPTIMIZE-HF de 48 612 pacientes, al 7% en el Euro-HF de 11 000 pacientes.³⁵ Esta gran diferencia de la mortalidad intrahospitalaria puede ser explicada por el hecho que estos grandes registros se realizaron en USA y Europa.

El estudio demostró que existió mayor mortalidad intrahospitalaria en pacientes con ICAD con mayores niveles de AUS, siendo del 8.8% en el cuartil de AUS ≤ 6.00 mg/dL y del 14.3% en el cuartil de AUS >9.22 mg/dL. Hallazgos similares fueron reportados por Málek F. et al.²³ quienes encontraron una

mortalidad intrahospitalaria del 6.3% en pacientes con AUS < 5.0 mg/dL y del 12.7% en quienes tuvieron AUS > 9.4 mg/dL. Al analizar por separado los dos grupos de ICAD, la asociación entre mortalidad intrahospitalaria y niveles elevados de AUS se demostró en los pacientes con ICAD-N, pero no en los pacientes con ICAD-CA. Ningún trabajo previo ha reportado esta diferencia encontrada en nuestro estudio.

LIMITANTES DEL ESTUDIO

En este estudio no se contó con la información respecto a si los pacientes estaban recibiendo tratamiento previo a su ingreso con alopurinol, el cual disminuye los niveles de AUS y ha demostrado en trabajos previos que su empleo esta asociado con menor mortalidad en pacientes con IC.

El presente estudio está basado en la experiencia de un solo centro terciario especializado en la atención de patologías cardiovasculares, lo cual limita su validez externa. Además deben tenerse en cuenta en consideración las limitaciones inherentes a los análisis de datos de un estudio retrospectivo, en el que no se puede establecer relaciones causales, solo de asociación.

CONCLUSIONES

En este estudio se encontró que los pacientes con ICAD en el cuartil más alto de AU tuvieron al momento de su ingreso un perfil clínico de mayor riesgo tal como peor clase funcional de la NYHA, menor FEVI, y mayores niveles de creatinina y de BUN, así como niveles más altos de NT-pro-BNP y de PCR, además recibieron menor tratamiento con IECA/ARA2 y betabloqueadores; y se les administró más frecuentemente diuréticos, digoxina, inotrópicos y norepinefrina, que los pacientes con menores niveles de AU.

También se demostró una asociación entre el nivel de AUS medido al ingreso hospitalario y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes admitidos a la UCC con diagnóstico de egreso de ICAD. Esta relación se demostró en el subgrupo de pacientes con ICAD-N, donde se encontró que a mayor nivel de AUS, mayor mortalidad intrahospitalaria, siendo la mortalidad fue significativamente mayor en el cuartil más alto (7.9%, 11.9%, 16.2% y 21.7%, respectivamente, $p=0.0001$). Sin embargo, en el grupo de ICAD-CA no existió diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes cuartiles (9.9%, 7.7%, 9.9% y 10.1%, respectivamente, $p=NS$). Es decir, nuestros resultados demuestran que la hiperuricemia se asocia a mayor mortalidad únicamente en los pacientes con ICAD-N.

Por lo tanto, el nivel elevado de AUS medido durante las primeras 24 horas del ingreso hospitalario puede ser un factor predictor de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes que ingresan con diagnóstico de ICAD-N de cualquier etiología. En estos pacientes, el valor del AUS se puede emplear como una herramienta pronóstica adicional que puede ayudar a una mejor estratificación del riesgo de tal forma que los pacientes los niveles altos ($AUS >9.22$ mg/dL) se les brinde una vigilancia más estrecha y tratamiento más agresivo con el fin de disminuir el riesgo de complicaciones y muerte.

Este estudio incita a continuar estudiando el valor pronóstico del AUS y otros marcadores bioquímicos en los pacientes con ICAD-CA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Corinna B, et al. *Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure*. European Journal of Heart Failure. 2009;11: 444–452.
2. Guadalajara B.F, *Insuficiencia cardíaca en Tratado de cardiología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez*. Marco A. Martínez Ríos. Intersistemas. 2012
3. Piotr P, et al. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. European Heart Journal. 2016
4. Arias A. *Insuficiencia cardíaca aguda e insuficiencia cardíaca descompensada en Urgencias Cardiovasculares. Tópicos Selectos*. Carlos Rodolfo Martínez Sánchez. Intersistemas. 2011.
5. Felker GM y Teerlink JR. *Diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda en Braunwald Tratado de Cardiología*. Décima Edición. Elsevier, 2015.
6. Fonarow GC, et al. *Acute Decompensated Heart Failure Registry ADHERE*. JAMA. 2005;293:572-580.
7. Chakko S. et al. *Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care*. Am J Med 1991;90:353–359.
8. Biegus J, et al. *Liver function tests in patients with acute heart failure*. Pol Arch Med 2012;122:471–479.
9. Felker GM, et al. *Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insights from the RELAX-AHF study*. Eur J Heart Fail 2015;17:1262–70.
10. Maisel A, et al. *Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial*. Eur J Heart Fail 2012;14: 278–286.
11. Cowie MR, et al. *Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care*. Lancet 1997;350:1349–1353.
12. Killip T, Kimball JT. *Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients*. Am J Cardiol. 1967;20:457-464.

13. Forrester JS, et al. *Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction*. Am J Cardiol. 1977;39:137-145.
14. Nohria A TS, et al. *Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure*. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1797-1804.
15. Colucci WS, Braunwald E. *Pathophysiology of Heart Failure*. In: *Braunwald's Heart Disease*. A Textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Elsevier Saunders.
16. Cave A, et al. *NADPH oxidase-derived reactive oxygen species in cardiac pathophysiology*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2005; 360:2327–2334.
17. Bendall JK, et. al. *Pivotal role of gp91(phox)- containing NADPH oxidase in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in mice*. Circulation 2002;105:293–296.
18. Prasad K, et al. *Effect of oxygen free radicals on cardiovascular function at organ and cellular levels*. Am Heart J 1989;117:1196–1202.
19. Hess ML, et al. *Proton and free oxygen radical interaction with the calcium transport system of cardiac sarcoplasmic reticulum*. J Mol Cell Cardiol 1981;13:767–772.
20. He Huang, et al. *Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis*. European Journal of Heart Failure 2014;16: 15–24.
21. Tamariz L, et al. *Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis*. Congest Heart Fail 2011;17:25–30.
22. Domingo A. Pascual-Figal, et al. *Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients*. Eur J Heart Fail 2007;9:518-24.
23. Málek F, et al. *Uric acid, allopurinol therapy, and mortality in patients with acute heart failure—results of the Acute HEart FAilure Database registry*. Journal of Critical Care 2012; 27: 737.e11–737.e24.
24. Leyva F, et. al. *Serum uric acid as an impaired oxidative metabolism in chronic heart failure*. Eur Heart J 1997;18:858–865.
25. Anker SD, Coats AJ. *Metabolic, functional, and haemodynamic staging for CHF?* Lancet 1996;348:1530–1531.
26. Anker SD, et. al. *Uric acid and survival in chronic heart failure. Validation and application in metabolic, functional and hemodynamic staging*. Circulation 2003;107:1991–1997.

27. Gotsman I, et al. *Changes in Uric Acid Levels and Allopurinol Use in Chronic Heart Failure: Association With Improved Survival*. Journal of Cardiac Failure 2012;18
28. Johansson S, et al. *Incidence of newly diagnosed failure in UK general practice*. Eur J Heart Fail 2001;3:225-31.
29. Van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr. *Emerging biomarkers in heart failure*, Clin Chem 2011; 58:127.
30. Jankowska EA., et al. *Hyperuricaemia predicts poor outcome in patients with mild to moderate chronic heart failure*. International Journal of Cardiology 2007;115: 151–155.
31. Struthers A D, et al. *Effect of allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure: a retrospective cohort study*. Heart 2002;87:229–234.
32. Hamaguchi S, et al. *Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure*. International Journal of Cardiology. 2011;151:143–147.
33. Kalon K. L. et al. *The Epidemiology of Heart Failure: The Framingham Study*. J Am Coll Cardiol 1993; 22.:6A-13^a.
34. Honggang Wang. *Association of Serum Uric Acid with Body Mass Index: A Cross-Sectional Study from Jiangsu Province, China*. Iran J Public Health. 2014;43(11): 1503–1509.
35. Shari T, et al. *Acute Heart Failure Syndromes. Current State and Framework for Future Research*. Circulation. 2005;112:3958-3968.
36. Clyde W, et al. *Clinical Presentation, Management, and In-Hospital Outcomes of Patients Admitted With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Systolic Function A Report From the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database*. Journal of the American College of Cardiology 2006;47: 76–84.

ABREVIATURAS

ADHERE: Acute Decompensated Heart Failure National Registry
ARA2: Antagonista del receptor 1 de angiotensina II
AU: Ácido úrico
BIAC: balón intraórtico de contrapulsación
BNP: péptido natriurético cerebral
BUN: Nitrógeno ureico en sangre
dL: decilitros
DM: diabetes mellitus
DNA: ácido desoxirribonucleico
ECG: electrocardiograma
EPOC: enfermedad obstructiva crónica
FA: fibrilación auricular
FC: frecuencia cardiaca
FEVI: Fracción de expulsión del Ventrículo Izquierdo
g: gramos
HAS: hipertensión arterial sistémica
Hb: hemoglobina
HR: hazard ratio (cociente de riesgos instantáneos)
IC: Insuficiencia Cardiaca
ICA: Insuficiencia cardiaca aguda
ICAD: Insuficiencia cardiaca aguda descompensada
ICAD-CA: Insuficiencia cardiaca crónica agudizada
ICAD-N: Insuficiencia cardiaca aguda descompensada de novo
ICC: insuficiencia cardiaca crónica
IC: insuficiencia cardiaca
IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
IMC: índice de masa corporal
kDA: kilodaltones
Kg: kilogramos
m: metros
mEq: miliequivalentes
MFH: sistema de puntuación metabólico, funcional y hemodinámico para la evaluación del pronóstico en
mg: miligramos
mmHg: milímetros de mercurio
MR-proANP: Péptido natriurético pro-atrial medio regional
MVO₂: consumo máximo de Oxígeno
n: número
NAD(P)H: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducida
NAD⁺: nicotinamida adenina dinucleótido
NADH: nicotinamida adenina dinucleótido reducido
NO: Óxido nítrico
NOS: sintetasa de óxido nítrico
NT –proBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral
NYHA: New York Heart Association
PAD: Presión arterial diastólica
PAM: Presión arterial media
PAS: Presión arterial sistólica
PCR: Proteína C reactiva
pg: picogramos
PVY: presión venosa yugular
Q: cuartil
ROS: especies reactivas de Oxígeno
S3: tercer ruido

SICA: síndrome coronario agudo
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
TSH: hormona estimulante de la tiroides
UCI: unidad de cuidados intensivos
UCC: unidad de cuidados coronarios
VD: ventrículo derecho
VE/VC02: pendiente entre la ventilación pulmonar y la producción de CO₂.
VI: ventrículo izquierdo
VMI: ventilación mecánica asistida
XDH: Xantina deshidrogenasa
XO: Xantina oxidasa
XOS: Xantina oxidoreductasa