



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE MEDICINA

**RELACIÓN ENTRE NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDO ÚRICO Y  
LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD CORONARIA EN  
PACIENTES DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO  
CARBO**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA COMO REQUISITO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE: MÉDICO

**AUTOR:**

María Gabriela Egas Izquierdo

Matrícula: 2009100235

**TUTOR**

Geovanny Alvarado Villa

Samborondón, Mayo de 2015

## APROBACIÓN DEL TUTOR

Samborondón, 18 de Mayo de 2015

Yo, Geovanny Alvarado Villa, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema: **“Relación entre niveles séricos de ácido úrico y la severidad de la Enfermedad Coronaria en pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo”** presentado por la alumna María Gabriela Egas Izquierdo, egresada de la carrera de Medicina,

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad de Medicina “Enrique Ortega Moreira”, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo de Septiembre de 2014 a Mayo de 2015 en el Hospital Regional “Dr, Teodoro Maldonado Carbo” de la Ciudad de Guayaquil.

---

Geovanny Alvarado Villa

## DEDICATORIA

La concepción de este proyecto de tesis se la dedico en primer lugar a Dios, por ser mi guía espiritual hacia el camino de la felicidad.

A mis padres, Rubén y Nory, pilares fundamentales de mi vida, por haber velado por mi bienestar y educación siendo mi apoyo incondicional en todo momento. Ellos han sido mi motivación principal para el cumplimiento de todas mis metas.

A mis hermanas, Nory y Cecilia, por depositar su confianza en cada reto de mi vida, llenándome de ánimos para enfrentar nuevas búsquedas.

A mi novio, Gabriel, compañero incondicional de cada jornada, por ser mi fortaleza en momentos de decline y cansancio.

A mi pequeño sobrino, José Daniel, quien a partir de su inocencia e ingenuidad me ha enseñado a ver la vida desde otra perspectiva.

A mi abuelo, Eduardo, que a pesar de no estar hoy conmigo, me enseñó a creer en mí, dándome fortaleza para aceptar mis derrotas y coraje para enfrentar mis miedos. Por demostrarme que las metas más difíciles son las más gratificantes.

## RECONOCIMIENTO

A la Universidad de Especialidades Espíritu Santo y a sus docentes por compartir su conocimiento humano e intelectual, convirtiéndome en una profesional más humana y consciente.

Al Hospital Teodoro Maldonado Carbo, por abrirme sus puertas para la realización de este proyecto de investigación.

A mi tutor de tesis, Lcdo. Geovanny Alvarado, porque con dedicación, paciencia y confianza ha fortalecido mis conocimientos en el área de investigación. Por ser además, un pilar importante en la realización y culminación de este trabajo de investigación.

A mi asesor hospitalario, Dr. Marcos Ortega, quien de manera desinteresada guió mi proyecto y compartió sus conocimientos en el campo investigativo.

## ÍNDICE GENERAL

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>1. CAPÍTULO I: EL PROBLEMA .....</b>	<b>4</b>
1.1 Antecedentes .....	4
1.2 Planteamiento del problema .....	7
1.3 Formulación del problema .....	8
1.3.1 Alcance y delimitación del objeto.....	8
1.4 Pregunta de investigación .....	9
1.5 Objetivos de la investigación .....	9
1.5.1 Objetivo general .....	9
1.5.2 Objetivos específicos.....	9
1.6 Justificación.....	10
1.7 Formulación de la hipótesis .....	11
<b>2. CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL.....</b>	<b>12</b>
2.1 Enfermedad coronaria .....	12
2.1.1 Factores de riesgo.....	13
2.1.2 Severidad de la Enfermedad Coronaria .....	19
2.2 Ácido úrico: Molécula de acciones paradójicas.....	21
2.2.1 Efectos deletéreos .....	22
2.2.2 Efectos beneficiosos .....	23
2.3 Ácido úrico y Endotelio Vascular .....	24
2.4 Ácido úrico y Enfermedad Cardiovascular .....	26
2.4.1 Fisiopatología del daño cardiovascular del ácido úrico .....	27
2.4.2 Ácido úrico e hipertensión .....	29
2.4.3 Ácido úrico e insuficiencia cardíaca.....	30
2.4.4 Ácido úrico, diabetes y síndrome metabólico.....	31
2.4.5 Otras enfermedades cardiovasculares relacionadas con hiperuricemia.....	32
2.5 Hiperuricemia y enfermedad cardiovascular: Evidencia Clínica .....	32
2.6 Ácido úrico y Severidad de la Enfermedad Coronaria.....	35

2.7	Definiciones importantes .....	39
<b>3.</b>	<b>CAPÍTULO III: METODOLOGÍA .....</b>	<b>42</b>
3.1	Conceptualización y operacionalización .....	42
3.2	Diseño de la investigación .....	43
3.2.1	<i>Tipo de investigación.....</i>	43
3.3.	Población y muestra .....	44
3.4	Instrumentos de recolección de datos .....	45
3.4.1	<i>Cuestionarios a Pacientes.....</i>	45
3.4.2	<i>Resultados de Laboratorio Clínico (niveles de ácido úrico).....</i>	46
3.4.3	<i>Resultado de Angiografía Coronaria.....</i>	47
3.5	Técnicas de investigación y pasos utilizados .....	47
<b>4.</b>	<b>CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....</b>	<b>49</b>
4.1	Análisis.....	49
4.2	Discusión .....	59
<b>5.</b>	<b>CAPÍTULO V: PROPUESTA DE MEJORAMIENTO DE LA SITUACIÓN PRÁCTICA.....</b>	<b>62</b>
5.1	Conclusiones.....	62
5.2	Recomendaciones.....	64
	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>66</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>73</b>
	Anexo 1. Encuesta para pacientes sometidos a cateterismo cardíaco. ....	74
	Anexo 2. Consentimiento informado para participar en un estudio de investigación médica .....	75
	Anexo 3. Elementos organizativos y administrativos .....	77

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Población sometida a estudio de investigación .....	49
Gráfico 2. Recuento de los cuartiles de ácido úrico .....	53
Gráfico 3. Grado de severidad de la Enfermedad Coronaria .....	54
Gráfico 4. Relación entre niveles de ácido úrico y el grado de severidad de la Enfermedad Coronaria .....	57
Gráfico 5. Relación entre los niveles de ácido úrico, grado de severidad de la Enfermedad Coronaria e hipertensión .....	58
Gráfico 6. Relación entre los niveles de ácido úrico, grado de severidad de la Enfermedad Coronaria y cuadro clínico .....	59

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características clínicas de pacientes y comparación con los niveles de ácido úrico .....	50
Tabla 2. Niveles de ácido úrico agrupados en cuartiles.....	53
Tabla 3. Relación del grado de severidad y diabetes .....	55
Tabla 4. Correlación entre niveles de ácido úrico y severidad de la Enfermedad Coronaria.....	56

## RESUMEN

Este trabajo de investigación se realizó con el objetivo de relacionar los niveles séricos de ácido úrico con la severidad de la Enfermedad Coronaria. Se investigó a setenta y siete pacientes –previa selección a partir de criterios de inclusión- del Hospital Regional “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” durante los meses de Septiembre de 2014 a Mayo de 2015. El estudio fue de tipo correlacional, con alcance descriptivo, transversal y observacional; además, de acuerdo a su cronología fue prolectivo. Como instrumentos para la recolección de datos se utilizaron: cuestionarios dirigidos a los pacientes, resultados de laboratorio clínico, y, resultados de angiografía coronaria.

Entre los resultados principales se encontraron: 1) Relación directa entre los niveles séricos de ácido úrico y la severidad de la Enfermedad Coronaria con un coeficiente de correlación de Spearman de 0,54 ( $p < 0,001$ ); 2) La relación no se vio influenciada por otras variables como la hipertensión y el cuadro clínico del paciente; 3) Al comparar los niveles séricos de ácido úrico entre las variables estudiadas no se encontró varianza significativa ( $p > 0,05$ ).

Finalmente, de los resultados obtenidos se pudo concluir que existe una relación directa entre los niveles séricos de ácido úrico y la severidad de la Enfermedad Coronaria independientemente del cuadro clínico y de la hipertensión. A partir de esto puede tomarse al ácido úrico como un parámetro práctico y económico para relacionar la severidad de la Coronariopatía; y, como medida de prevención primaria, recomendar el mantenimiento de sus valores en parámetros normales en pacientes con riesgo cardiovascular.

**Palabras claves:** Hiperuricemia, severidad coronaria, coronariografía.

## **INTRODUCCIÓN**

Las Enfermedades Cardiovasculares son consideradas en la actualidad como la principal causa de muerte en todo el mundo. De acuerdo a datos presentados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año mueren más personas por Enfermedades Cardiovasculares que por cualquier otra causa. En el 2008, se calcula que murieron aproximadamente 17,3 millones de personas por esta causa, representando el 30% de todas las muertes a nivel mundial; siendo la cardiopatía coronaria la responsable de 7,3 millones de muertes, seguida de la Enfermedad Cerebrovascular con 6,3 millones. (Organización Mundial de la Salud, 2013)

A partir de lo anterior, la cardiopatía coronaria, al representar la principal causa de muerte en el mundo, ha generado gran interés por el personal de salud. Es así, como se buscan establecer factores relacionados a su presentación, severidad y causalidad. Uno de los parámetros de gran controversia hoy en día es el nivel sérico de ácido úrico. Como consecuencia a lo expuesto en líneas anteriores, surge el deseo de elaborar una investigación que conteste algunas de las interrogantes sobre la relación de los niveles de ácido úrico con la severidad de la Enfermedad Coronaria.

En este marco de ideas, la presente investigación, elaborada entre los meses de Septiembre de 2014 a Mayo de 2015, busca relacionar los niveles séricos de ácido úrico con la severidad de la Enfermedad Coronaria en pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Se pretende además, entregar un aporte a la comunidad científica sirviendo de sustento para nuevas investigaciones en este ámbito tan controvertido.

Así, para conseguir los objetivos propuestos, son necesarios diversos instrumentos para la recolección de datos. Algunos de los instrumentos utilizados por el investigador son: la encuesta, cuyo propósito fundamental es recopilar información sobre hábitos, comorbilidades y antecedentes de cada paciente a evaluar; resultados de exámenes de laboratorio que midan los niveles de ácido úrico de la población de estudio; y, finalmente, los resultados angiográficos descritos por el cardiólogo intervencionista del área de hemodinamia.

La metodología utilizada es de tipo correlacional. Su alcance es descriptivo y observacional. De acuerdo a su cronología es de tipo prolectivo. Es un estudio novedoso que busca la edificación de pilares para futuras investigaciones científicas. Además, debido a la importancia y complejidad del tema se estructura en cinco capítulos dedicados a obtener un panorama amplio del tema a tratar.

De inicio, en el Capítulo 1, se presenta el problema. Se muestran los estudios relacionados con el tema de investigación a manera de antecedentes. Los antecedentes presentados son los más relevantes en relación al presente estudio. Además, se proyecta el alcance y delimitación del objeto; se establece la pregunta de investigación; se exhiben los objetivos generales y específicos del trabajo; se justifica el trabajo de investigación; y, se formula la hipótesis del estudio.

Luego, en el Capítulo 2, a partir de un extenso marco teórico, se busca entregar al lector elementos que le permitan profundizarse en el tema de estudio. En este capítulo se redacta información sobre la Enfermedad Coronaria, mencionando sus principales factores de riesgo y la evaluación de su severidad. Además, se presenta un amplio panorama

sobre el ácido úrico, resumiendo sus principales efectos deletéreos y beneficiosos. Finalizando el capítulo se muestra la relación del ácido úrico con la Enfermedad Cardiovascular a partir de la fisiopatología del daño cardiovascular del ácido úrico, mostrando además, estudios clínicos que evidencian esta relación.

En el Capítulo 3, se exhibe la metodología de la investigación. Este capítulo incluye: el diseño y tipo de investigación; limita la población a estudiar -en esta investigación no se establece muestra-; se enumeran los instrumentos de recolección de datos (cuestionarios, exámenes de laboratorio, reporte de angiografía coronaria); y, se presenta de manera ordenada los procedimientos de la investigación finalizando con la prueba estadística a utilizarse.

Dentro del Capítulo 4, se demuestran los resultados obtenidos de la investigación. En este capítulo se representan los resultados a partir de gráficos y tablas con sus respectivos análisis estadísticos. Además, se muestra la discusión relacionando los resultados obtenidos con datos de otros estudios científicos.

Finalmente, en el Capítulo 5, se enuncian las conclusiones a partir de los objetivos cumplidos, se expresan las limitaciones y fortalezas del trabajo de investigación y, se presentan las principales recomendaciones derivadas del estudio.

## **1. CAPÍTULO I: EL PROBLEMA**

### **1.1 Antecedentes**

La relación entre la hiperuricemia y la enfermedad coronaria se ha discutido desde hace algunos años y se ha comprobado en diversos estudios. Así, numerosos estudios han relacionado la hiperuricemia con una gran cantidad de afecciones de tipo cardiovascular, entre ellas: la hipertensión, la enfermedad coronaria, el síndrome metabólico; y otras de origen vascular como: demencia vascular, preeclampsia y enfermedad renal. (Kanellis & Johnson, 2003)

Primero, se ha empezado relacionando la hipertensión con la hiperuricemia (Perlestein, Gumiwniak, Williams, Sparrow, Vokonas, & Gaziano, 2006). En estudios como el de Perlstein y colaboradores - estudio de cohorte, longitudinal, que involucró a 2.062 pacientes- manifiestan que a medida que se eleva el ácido úrico basal aumenta el riesgo de desarrollo futuro de hipertensión arterial. Además, demuestran que esta asociación es independiente con respecto a otras variables como: la edad, adiposidad central, niveles séricos de colesterol y triglicéridos. También, en el mismo estudio, se demostró que los niveles de ácido úrico y la predicción en el desarrollo de hipertensión arterial son independientes de la función renal, estimando la Tasa de Filtración Glomerular (TFG).

Para explicar lo anterior, cuando se relaciona hipertensión con hiperuricemia aumenta la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Por

esto, otros autores, entre ellos Jonhson y colaboradores, recomiendan que los niveles séricos de ácido úrico debieran de ser medidos en pacientes con riesgo de Enfermedad Coronaria ya que esto conlleva información sobre el pronóstico de la misma. (Jonhson, Kivlighn, Kim, Suga, & Fogo, 1999)

A partir de estos estudios surgieron otros como el de Bos et. al- estudio de cohorte con un seguimiento de 8.4 años que involucró a 4.385 pacientes- en el cual encontraron que el ácido úrico se asoció a mayor riesgo de infartos coronarios y enfermedad cerebrovascular. Niveles elevados de ácido úrico se asociaron a mayor riesgo de enfermedad coronaria: Riesgo Relativo (RR) de 1.68, 95% de Intervalo de confianza [IC]: 1.24-2.27 y, un RR de 1.87 para infarto de miocardio solo, 95% IC: 1.12-3.13. Además, los niveles elevados de ácido úrico también se relacionaron con mayor riesgo de stroke, mayor quintil vs menor quintil de ácido úrico RR 1.57, 95% IC: 1.11-2.22 (Bos, Koudstaal, Hofman, Witteman, & Breteler, 2006)

Por otro lado, en el metaanálisis y revisión sistemática de Young y colaboradores, en el cual se revisaron 26 estudios con 402.997 pacientes, se encontró relación entre hiperuricemia con mayor riesgo de enfermedad coronaria 95% IC: 1.19-1.49 y mortalidad 95% IC: 1.20-1.73. Además, por cada incremento de 1 mg/dl en los niveles séricos de ácido úrico el RR para la mortalidad por Enfermedad Coronaria fue de 1.12, 95% IC: 1.05-1.19 (Young, Guevara, M, Choi, Heitjan, & Albert, 2010).

Junto a los estudios que relacionan la hiperuricemia con los factores relacionados con la enfermedad cardiovascular se encuentra el realizado por Conen y cols. Éste es un estudio de cohorte que involucró a

1.011 sujetos entre 25 y 64 años. Entre las variables que se consideraron en este trabajo estaban: presión arterial, índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal, niveles séricos de colesterol y triglicéridos. Así, uno de los resultados más llamativos fue la fuerte asociación entre los niveles séricos de ácido úrico y los triglicéridos ( $r = 0.73$  en hombres y  $r = 0.59$  en mujeres,  $p < 0.001$ ). A partir de esto, los autores concluyen que el ácido úrico se asocia en gran medida con parámetros del síndrome metabólico, este último ampliamente relacionado con problemas cardiovasculares (Conen, y otros, 2004)

Otros estudios que relacionan la hiperuricemia con la mortalidad cardiovascular son el Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) y el MultipleRisk Factor Intervention Trial (MrFIT) (Minguela, y otros, 2013). Además, el estudio de Jie et al. demuestra que a mayores niveles de ácido úrico en suero, mayor es la severidad del evento coronario isquémico. (Jie, Jiangli, Jieming, Lijun, &Wei, 2014)

Por otro lado, a pesar de que existen algunos estudios que apoyan la relación entre hiperuricemia y enfermedad cardiovascular, esta relación continúa siendo muy controvertida. (Qureshi, Hameed, &Noeman, 2013). Es así como algunos especialistas, entre estos, científicos del estudio Framingham, establecen que la hiperuricemia no es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular (Brand, Mcgee, Kannel, Stokes, & Castelli, 1985)

Finalmente, a partir de lo expuesto, se ha encontrado evidencia sobre la relación entre la hiperuricemia y la enfermedad coronaria – tema del presente trabajo-, sin embargo, existen a su vez estudios que revelan que la relación existente no es independiente, que existen otros factores

que influyen en la misma. Es por esto, que en la actualidad, y como conclusión de la mayoría de estos estudios, se sugieren más trabajos que permitan esclarecer las presentes dudas.

## **1.2 Planteamiento del problema**

De acuerdo a datos estadísticos obtenidos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la principal causa de muerte a nivel mundial son las enfermedades cardiovasculares. En el 2012 las enfermedades cardiovasculares fueron responsables de aproximadamente 17,5 millones de muertes. De estas, la cardiopatía isquémica fue la responsable de 7,4 millones. (OMS, 2014)

Por otro lado, en el Ecuador, las enfermedades cardiovasculares se mantienen como la principal causa de muerte. De acuerdo a los datos ofrecidos por el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) en el 2010 el 3.2% de la población presentó enfermedad coronaria isquémica (Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2013).

En virtud a lo anterior, se busca reducir la mortalidad cardiovascular a través de medidas de prevención primaria enfocadas principalmente en la identificación y control de los factores de riesgo, así como de factores agravantes y predictores. Algunos de los factores de riesgo claramente identificados son: hipertensión, tabaquismo y obesidad. Además, actualmente, se está tomando en consideración la hiperuricemia como factor de riesgo y a su vez como factor pronóstico para la enfermedad coronaria isquémica.

En resumen, la relación que existe entre la hiperuricemia y la severidad de la enfermedad coronaria no ha quedado totalmente esclarecida, son necesarios nuevos estudios que ayuden a argumentar tal relación. Así, si se llegase a encontrar una relación directa entre estas dos variables –niveles de ácido úrico y severidad de la enfermedad coronaria– se podrían fomentar medidas higiénico-dietéticas que favorezcan a la disminución sérica de este ácido úrico. A su vez, el laboratorio clínico sería de gran ayuda para la predicción de la severidad de la enfermedad coronaria, disminuyendo la realización de pruebas diagnósticas cruentas y de elevado costo.

### **1.3 Formulación del problema**

#### *1.3.1 Alcance y delimitación del objeto*

Este es un estudio de tipo correlacional, se busca relacionar las variables mediante un patrón predecible para un grupo específico de pacientes con Enfermedad Coronaria; en este caso se asocian los niveles de ácido úrico con la severidad de la Enfermedad Coronaria.

El estudio es realizado entre los años 2014 y 2015, desde el mes de Septiembre del 2014 hasta el mes de Marzo de 2015, y es enfocada en los pacientes con Enfermedad Coronaria intervenidos por Arteriografía Coronaria en la Unidad de Hemodinámia en el Hospital Regional “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”, en la ciudad de Guayaquil, provincia del Guayas.

Este trabajo de investigación pertenece al Área de Salud según los protocolos de investigación de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, ubicada en el cantón Samborondón, en la provincia del Guayas.

## **1.4 Pregunta de investigación**

¿Están relacionados los niveles séricos de ácido úrico y la severidad de la Enfermedad Coronaria en pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo?

## **1.5 Objetivos de la investigación**

### *1.5.1 Objetivo general*

Analizar la relación entre los niveles séricos de ácido úrico y la severidad de la Enfermedad Coronaria en pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

### *1.5.2 Objetivos específicos*

1. Determinar los valores séricos de ácido úrico en pacientes con Enfermedad Coronaria en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo.
2. Establecer el grado de severidad de la Enfermedad Coronaria a partir de Angiografía Coronaria en pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.
3. Relacionar los niveles séricos de ácido úrico y la severidad de la Enfermedad Coronaria en pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

## 1.6 Justificación

El presente trabajo de investigación es de gran importancia a nivel científico debido al creciente interés en el control y prevención de las principales causas de defunción en el mundo, figurando como la primera las enfermedades cardiovasculares. Además, como se señaló anteriormente, la enfermedad coronaria representa una de las principales causas de morbimortalidad en el Ecuador y en el mundo, por eso son necesarios estudios que demuestren los factores relacionados con su presentación y severidad, entre éstos los niveles séricos de ácido úrico.

La elaboración de este proyecto será de beneficio para la comunidad científica ya que analizará la relación directa entre los niveles de ácido úrico y la severidad de la Enfermedad Coronaria, un tema muy debatido en la actualidad. Además, si se establece la correlación directa entre la hiperuricemia y la severidad de la Enfermedad Coronaria, surgirán nuevas recomendaciones terapéuticas para el control de la hiperuricemia asintomática.

Las posibles medidas terapéuticas en la prevención primaria del evento coronario no solo dependerán de la administración de fármacos, sino que también se podrá enfocar la prevención en medidas dietéticas como la dieta baja en purinas (Cebollada & Gimeno, 2012). Al aplicarse medidas de prevención primaria se podrá reducir el número de eventos coronarios agudos, y con esto, las defunciones relacionadas con enfermedades cardiovasculares. Además, la medición de ácido úrico es una medida de prevención viable e interesante para los médicos ya que es fácil de realizar y presenta un bajo costo. Estas características la hacen práctica en el ámbito clínico.

Por otro lado, los resultados obtenidos en el presente trabajo serán una base para futuras investigaciones. Ayudará a apoyar o rechazar la hipótesis sobre la relación entre ácido úrico y la severidad de la enfermedad cardiovascular.

Finalmente, será de beneficio social, ya que al abrir nuevas ventanas terapéuticas para el control de eventos cardiovasculares, se mejorará la calidad de vida de pacientes considerados de alto riesgo cardiovascular.

### **1.7 Formulación de la hipótesis**

Hipótesis: A medida que aumentan los niveles de ácido úrico aumenta el grado de severidad de la Enfermedad Coronaria

- Variable dependiente: Severidad de la Enfermedad Coronaria.
- Variable independiente: Niveles séricos de ácido úrico.
- Variables intervinientes: Comorbilidades de pacientes estudiados, antecedentes patológicos de pacientes, hábitos, antecedentes familiares.

## **2. CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL**

### **2.1 Enfermedad Coronaria**

La Enfermedad Coronaria es una patología que afecta a las arterias que irrigan el músculo cardíaco, caracterizada por un suministro inadecuado de sangre al mismo. Esta enfermedad también es conocida como cardiopatía coronaria. (Estrada & Vargas, 2012)

A su vez, la Enfermedad Coronaria es una patología relacionada con la disfunción endotelial, ligada estrechamente con el fenómeno de aterosclerosis. Así, el endotelio disfuncional es el eje fundamental de muchas patologías cardiovasculares como: aterosclerosis, hipertensión arterial, disfunción en la microcirculación, vasoespasmo, síndrome de isquemia-reperusión y aturdimiento miocárdico, proliferación de músculo liso e hiperplasia de la íntima endotelial (Rojas, Estrada, & Estrada, 2011).

La disfunción del endotelio de las arterias coronarias puede ser causada por defectos genéticos, bioquímicos y hemodinámicos influenciados por factores de riesgo y por factores emergentes (Jonhson, Kivlighn, Kim, Suga, & Fogo, 1999). Algunos de los factores emergentes reconocidos son: aumento de la PCR ultrasensible, aumento del fibrinógeno, síndrome metabólico, hostilidad, y, más recientemente, hiperuricemia.

Por otro lado, considerando la fisiopatología de la Enfermedad Coronaria, se debe de considerar que una vez instaurada la disfunción endotelial se desencadenan varios eventos que llevan a una vasculatura alterada propensa a eventos isquémicos agudos, entre estos:

- Hiperproducción de radicales libres
- Pérdida de control del tono vascular
- Aumento de la adhesión de plaquetas
- Incremento en la adherencia leucocito-monocito
- Reducción en la síntesis de Óxido Nítrico
- Reducción en la producción de inhibidores de crecimiento
- Aumento en la producción de estimuladores de factores de crecimiento
- Aumento en el depósito de lípidos a nivel de la íntima endotelial.

### *2.1.1 Factores de riesgo*

La Enfermedad Coronaria se vincula con algunos factores de riesgo, algunos de estos modificables y controlables, mientras que otros no. Entre los factores no modificables se encuentran: edad, sexo y factores hereditarios. Mientras que, los factores de riesgo modificables son: tabaco, niveles séricos de colesterol, diabetes, hipertensión arterial, obesidad, sedentarismo y estrés. Por otro lado, se distinguen también factores de riesgo vinculados al sexo femenino siendo éstos: ovarios poliquísticos y anticonceptivos orales. (Krishman, Baker, Furst, & Schumacher, 2006)

A continuación se describirán brevemente la relación de algunos de los factores de riesgo con la Enfermedad Coronaria:

Tabaco: Actualmente, alrededor del 30% de la mortalidad anual en Estados Unidos por Enfermedad Arterial Coronaria es atribuida al consumo de cigarrillo. Se considera que el humo del tabaco es el principal factor de riesgo para muerte súbita cardíaca, teniendo los fumadores de dos a cuatro veces mayor riesgo que los no fumadores. Además, el riesgo cardiovascular disminuye cuando se disminuye el consumo de tabaco (Sans, 2010).

Por otro lado, una gran cantidad de estudios clínicos han demostrado que existe una disminución de la mortalidad a mediano y largo plazo de un 50% luego de un Infarto al abandonar el consumo de cigarrillo; Sin embargo, el exceso de riesgo de muerte no desaparece en los que abandonan el hábito tabáquico hasta después de 15 años (Rojas, Estrada, & Estrada, 2011).

Colesterol sérico elevado: En una persona el nivel de colesterol sérico depende de: la edad, el sexo, el tipo de alimentación y los factores hereditarios. El colesterol LDL (por sus siglas en inglés `Low Density Lipoprotein`) es el responsable de la formación de la placa de ateroma. Las moléculas de LDL al oxidarse –con el humo de tabaco por ejemplo- inician varios procesos bioquímicos y celulares que lo llevan a depositarse en la capa íntima de las arterias, dando lugar a la formación de la placa de ateroma. Por otro lado, el nivel de HDL (por sus siglas en inglés `High Density Lipoprotein`) es considerado un factor de protección, disminuyendo la probabilidad de ataques cerebrales y cardiovasculares. (Sans, 2010)

Diabetes: Actualmente, alrededor del 60% de las personas diabéticas mueren de alguna causa cardiovascular. La diabetes no confiere el mismo nivel de riesgo en hombres y en mujeres. Así, las mujeres con diabetes presentan de tres a cinco veces mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares que las no diabéticas, mientras que, en los hombres con diabetes el riesgo es de dos a tres veces cuando se los compara con los no diabéticos. (Goday, Real, & Rubies, 2013)

El proceso aterotrombótico de la diabetes es producido a partir del daño ocasionado por los productos terminales de la glicosilación que modifican el endotelio y conllevan a la disfunción endotelial. Las LDL glicosiladas son más propensas a ser oxidadas y fagocitadas por los macrófagos para dar inicio a la formación de la placa de ateroma, y, a su vez, las HDL glicosiladas pierden la capacidad de transportar el colesterol. (Rojas, Estrada, & Estrada, 2011)

Obesidad: La obesidad abdominal –grasa que se acumula a nivel de la cintura o del abdomen- se considera de mayor riesgo. Obesidad abdominal se da cuando el perímetro de la cintura es igual o mayor a 88 centímetros en las mujeres y mayor o igual a 102 centímetros en los hombres. La obesidad aumenta la probabilidad de contraer otros factores de riesgo ya que aumenta los niveles de presión arterial, colesterol y triglicéridos y, disminuye los factores de protección cardiovascular como los niveles de HDL. (Meisinger, Koenig, Baumert, & Doring, 2008)

Hipertensión arterial: El aumento de la presión arterial aumenta el esfuerzo del corazón, acelera el proceso de aterosclerosis, y, aumenta el riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia cardiaca

(IC), ictus e insuficiencia renal (IR) (Sociedad Española de Cardiología, 2009). El riesgo de enfermedad coronaria aumenta proporcionalmente a medida que aumentan las cifras tensionales, independientemente al desarrollo de cifras que establezcan la presencia de Hipertensión Arterial Sistémica (HTAS) (Rojas, Estrada, & Estrada, 2011).

A partir de estudio Framingham se demostró una reducción en la tasa de mortalidad por eventos cardiovasculares de un 60% durante 20 años de seguimiento a pacientes tratados con antihipertensivos. (Castillo, Armas, Dueñas, González, Arocha, & Castillo, 2010)

Una demostración en la relación de la hipertensión arterial y enfermedad coronaria es que en zonas en donde el flujo sanguíneo presenta presiones menores generalmente no se desarrolla el proceso de aterosclerosis. (World Health Organization, 2011)

Sedentarismo: El sedentarismo aumenta el riesgo de presentar diabetes, hipertensión arterial e hiperlipidemia. Es por esto, que la actividad física, así sea de moderada intensidad, ayudan a prevenir las enfermedades cardiovasculares y la obesidad. Además, existen pocas contraindicaciones para la realización de ejercicio físico. (Ford & Caspersen, 2012)

Alcohol: El consumo excesivo de alcohol eleva los triglicéridos, aumenta los niveles de presión arterial, favorece a la presentación de arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, ictus y obesidad (por su aporte adicional de calorías). Además, de manera paradójica, el consumo moderado de alcohol disminuye el riesgo de cardiopatía isquémica (Sans,

2010). De acuerdo a un estudio publicado por Mutkamal en Boston, el consumo moderado de alcohol está inversamente relacionado con el desarrollo de cardiopatía isquémica (Stuardo & Navarro, 2003)

Antecedentes familiares: La historia familiar de cardiopatía isquémica, especialmente si el desarrollo de ésta ha sido prematura en los padres (antes de los 65 años en hombres y antes de los 55 años en mujeres), aumenta el riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares. La hipertensión también es un factor relacionado genéticamente. (World Health Organization, 2011)

Anticonceptivos orales: Debido a la gran cantidad de estrógenos y progestágenos que contienen los anticonceptivos orales se han relacionado con el riesgo de contraer enfermedades cardiovasculares, especialmente coronarias. Además, al combinar la administración de anticonceptivos orales con diabetes, hipertensión y tabaquismo, el riesgo aumenta más del doble. (Sans, 2010)

Ovarios poliquísticos: Esta enfermedad aumenta el riesgo cardiovascular al asociarse con obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus.

Por otro lado, además de los factores de riesgo señalados en párrafos anteriores, en la actualidad se han identificado nuevos factores de riesgo no tradicionales, entre los que podemos mencionar:

Homocisteína: Es un producto obtenido a partir de la desmetilación de la metionina. Alteraciones en el metabolismo de la homocisteína se vincula con el proceso de aterosclerosis coronaria, cerebral y periférica (Rojas, Estrada, & Estrada, 2011). La afectación coronaria es producida por los efectos tóxicos que se producen sobre las células endoteliales, también vinculada con el estrés oxidativo.

La asociación de homocisteína con cardiopatía coronaria ha sido demostrada en varios estudios clínicos. En un estudio de cohorte que involucró a 17.361 pacientes se corroboró la asociación entre los niveles aumentados de homocisteína y la enfermedad cardiovascular preexistente. (Rojas, Estrada, & Estrada, 2011)

Proteína C reactiva alta sensibilidad (PCR-Hs): Este producto de inflamación es identificado como parámetro con valor predictivo para enfermedad vascular futura. Así, la PCR-Hs se vincula con calcificación subclínica de las arterias coronarias a nivel epicárdico. Uno de los estudios que respaldan esta relación es el de Ridker et. al., en el cual se reportó a la PCR-Hs como factor de riesgo independiente de la enfermedad coronaria. (Manzur, Alvear, & Alayón, 2012)

Lipoproteína (a): Es la fracción unida a la Apo(a), la cuál es hidrofílica, rica en proteínas, lípidos y carbohidratos. Un estudio que identifica a este marcador como factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria es el PRIME, el cual demostró que los niveles elevados de Lipoproteína(a) aumentan el riesgo cardiovascular 1.5 veces. (Rojas, Estrada, & Estrada, 2011)

Fibrinógeno: En la actualidad se cataloga al fibrinógeno como un factor de riesgo trombogénico. Así, su asociación con la enfermedad coronaria ha sido demostrado en algunos estudios como el ECAT (European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study), el cual incluyó a 2.806 pacientes con cardiopatía isquémica a los que se les iba a realizar coronariografía. En este estudio se demostró que los niveles de fibrinógeno fueron mayores en los pacientes con episodios coronarios durante un seguimiento de dos años. Así, los autores concluyeron que niveles elevados de fibrinógeno pueden ser predictores de riesgo cardiovascular en pacientes con cardiopatía coronaria manifiesta. (Arnau, y otros, 2002)

Ácido úrico: El ácido úrico es el producto final del catabolismo de las bases purínicas (guanina y adenina). Las purinas tienen tanto un origen endógeno (síntesis de purinas y catabolismo de ácidos nucleicos) como exógeno (a partir de las dietas ricas en purinas). (Alcaíno, Greig, Castro, Verdejo, Mellado, & García, 2011)

Una explicación para el daño endotelial producido por el ácido úrico es a partir de la sobreproducción de la xantina óxido-reductasa- enzima que se encarga del metabolismo final de las purinas- la cual genera especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo, contribuyendo a la disfunción endotelial y a la disminución de óxido nítrico. (Molina, y otros, 2011). El papel del ácido úrico en la enfermedad cardiovascular va a ser expuesto extensamente más adelante.

### *2.1.2. Severidad de la Enfermedad Coronaria*

La severidad de la Enfermedad Coronaria ha sido evaluada y categorizada por medio de diversos sistemas, entre los cuales se

encuentran el sistema de categorización de Oberman et al expuesto en 1972 (Tonino, Fearon, B, & Oldroyd, 2010). Los rangos de severidad incluidos en este sistema son los siguientes:

- <50% de reducción del diámetro vascular: Las lesiones en este nivel en su mayoría no presentan significancia clínica ni hemodinámica.
- $\geq 50$  y <70% de reducción del diámetro vascular: Las lesiones en este rango producen afectación clínica y hemodinámica, sin embargo, alrededor del 35% de estas pueden presentar respuestas hiperémicas.
- $\geq 70\%$  y <100% de reducción del diámetro vascular: La mayoría de las lesiones a este nivel tienen significancia hemodinámica. Lesiones  $\geq 85\%$  demuestran reducción del flujo sanguíneo al reposo.
- 100% de reducción del diámetro vascular: los vasos sanguíneos se encuentran completamente obstruidos, debe de considerarse acciones terapéuticas importantes, en su mayoría intervencionismo hemodinámico.

Con respecto a los estudios patológicos, estos han demostrado una fuerte correlación entre la extensión de la aterosclerosis a nivel endotelial y la severidad de los desórdenes lipídicos junto con otros factores de riesgo, siendo útil esta información a nivel clínico.

Por otro lado, en la actualidad, la mejor prueba para valorar la extensión y severidad de la Enfermedad Coronaria es la Angiografía

Coronaria. Esta prueba diagnóstica es la que proporciona mayor claridad, calidad y exactitud al momento de identificar las lesiones coronarias. Junto con esto, esta prueba también valora la función del ventrículo. Estas variables determinadas por la Angiografía son consideradas el mejor predictor pronóstico a largo plazo. (Mercado, 2013)

Hoy en día, el índice de clasificación utilizado con mayor amplitud para valorar el riesgo de la Enfermedad Coronaria es la clasificación de la enfermedad en: un vaso, dos vasos, tres vasos y enfermedad del tronco común de la coronaria izquierda. Así, de acuerdo a lo expuesto por Castillo y colaboradores, la supervivencia es mayor en pacientes con arterias coronarias sin lesiones, seguido por la enfermedad de un vaso, dos vasos, y, siendo significativamente menor cuando se afectan tres vasos y el tronco de la coronaria izquierda. (Castillo, Torello, Jiménez, & Merino, 2009)

## **2.2 Ácido úrico: Molécula de acciones paradójicas**

El ácido úrico es un compuesto nitrogenado, producto final del metabolismo de las purinas y desaminación de proteínas. Las formas ionizadas del ácido úrico son los uratos, éstos predominan en el plasma, líquido sinovial y líquido extracelular. Su generación depende de la acción de la enzima xantino óxido-reductasa (XOR). Las mayores fuentes de XO son el hígado y el intestino delgado, sin embargo, en estudios recientes, como el de Jiménez y colaboradores, se ha evidenciado que el corazón y el endotelio vascular también expresan esta enzima. (Jiménez, Ricardo, López, & Barranco, 2003)

Los niveles séricos de ácido úrico varían de acuerdo a la edad y el sexo. Presentándose niveles menores durante la niñez y aumentando los valores en la pubertad y adultez. Con respecto al sexo, los niveles tienden a ser mayores en los varones cuando se los compara con los de las mujeres; esto puede ser explicado por la excreción funcional aumentada de urato, influenciado por las hormonas femeninas.

Por otro lado, paralela a la producción de ácido úrico por medio de la enzima XOR, se producen diversos subproductos formándose a su vez especies reactivas de oxígeno que reaccionan con otros sustratos como anión superóxido y peróxido de hidrógeno (Alcaíno, Greig, Castro, Verdejo, Mellado, & García, 2011).

### *2.2.1 Efectos deletéreos*

Los efectos deletéreos pueden ser explicados por la sobreproducción de la enzima XOR, produciéndose así mayor cantidad de especies reactivas de oxígeno. Los mecanismos involucrados en el efecto nocivo del ácido úrico son principalmente:

- Daño celular mediado por el sistema inmune, produciéndose una sobreproducción del factor de necrosis tumoral tipo alfa (TNF- $\alpha$ ); esta producción aumentada es estimulada por endotoxina y por la producción de citoquinas proinflamatorias.

En el endotelio se incrementa la síntesis de proteína quimioattractante de monocitos tipo 1 y la Proteína C

Reactiva (PCR), estimulándose así la migración de macrófagos e incrementándose la agregación plaquetaria.

- Reducción de los niveles endoteliales de óxido nítrico que llevan a la activación del sistema renina-angiotensina. Este fenómeno acentúa la vasoconstricción renal con el consiguiente incremento de la presión arterial.
- Microvasculopatía independiente de la HTA por los efectos directos que tiene el ácido úrico sobre las células musculares lisas y el endotelio.

Finalmente, se establece que los efectos pro-oxidantes del ácido úrico dependen en su mayoría del medio químico en el que se encuentre esta sustancia.

### *2.2.2 Efectos beneficiosos*

De acuerdo a la literatura médica, el ácido úrico posee notables acciones antioxidantes; estas acciones son las responsables de algunos de los efectos beneficiosos del ácido úrico.

Según la bibliografía consultada, el ácido úrico es el antioxidante no enzimático más importante del cuerpo humano. Le confieren esta virtud el amplio espectro de acción, siendo capaz de capturar moléculas como: radicales libres, iones metálicos como el cobre y el hierro. Al quelar metales como el cobre protege a las moléculas de LDL de ser oxidadas. Además, inhibe el daño que produce los radicales libres altamente reactivos: peroxinitrico, lipoperóxidos y dióxido de nitrógeno. Con respecto a lo anterior, se ha propuesto que las acciones antioxidantes del ácido

úrico son de relevancia únicamente en el medio hidrofílico de los fluidos biológicos. (Ruiz, Souki, Martínez, Cano, Vargas, & García, 2013)

Por otro lado, se han propuestos los efectos antioxidantes del ácido úrico especialmente en patologías neurológicas como Parkinson y esclerosis múltiple. Sus efectos como neuroprotector en la ECV no han sido completamente probados, ya que existen estudios que defienden su acción antioxidante y otros que lo relacionan con efectos deletéreos en esta patología (Ruiz, Souki, Martínez, Cano, Vargas, & García, 2013).

Las cualidades mencionadas no poseen una explicación sencilla y posiblemente no sean consideradas como certeras, debido a que los efectos deletéreos son contrarios a los efectos beneficiosos ya mencionados. Es por esto que son necesarios estudios experimentales in vivo, de manera que se esclarezcan los verdaderos efectos del ácido úrico.

### **2.3 Ácido úrico y Endotelio Vascular**

Recientemente se estudia el papel del ácido úrico en la biodisponibilidad del óxido nítrico en el endotelio de los vasos sanguíneos. El óxido nítrico es producido en el endotelio vascular a partir de la enzima óxido nítrico sintetasa; esta enzima es inactivada por el peroxinitrito, esto lleva a su vez a la disminución en la biodisponibilidad del óxido nítrico produciéndose así disfunción endotelial con pobre respuesta a cambios en la presión sanguínea (Ruiz, Souki, Martínez, Cano, Vargas, & García, 2013).

La xantina óxido/reductasa (XOR), enzima responsable del catabolismo de las bases nitrogenadas con la producción de ácido úrico como metabolismo final, se encuentra en condiciones fisiológicas disminuida en el plasma. Sin embargo, en condiciones patológicas como estados post-isquémicos, aterosclerosis y hepatitis, se aumentan los niveles de esta enzima hasta 1,5 mu/ml.

Así, los niveles aumentados de XOR se unen por medio de receptores de superficie a las células endoteliales, migrando luego al compartimento intracelular generando radicales libres. Junto a este proceso se produce una disminución en el suministro de oxígeno hacia el tejido involucrado, aumentando el ATP y el AMP cíclico, produciéndose en último término el ácido úrico.

Una vez establecida la hiperuricemia, la sobreactividad de la XOR, genera especies reactivas de oxígeno o radicales libres. Luego, las células del músculo liso que se unen a la enzima XOR reaccionan con el óxido nítrico generando peroxinitrito, con la consiguiente atenuación en la formación de GMPc dependiente de óxido nítrico, reduciendo finalmente el efecto vasodilatador de éste (Ruiz, Souki, Martínez, Cano, Vargas, & García, 2013).

Adicionalmente, la disfunción endotelial puede producirse a su vez por dos vías. Primero, de acuerdo a algunos estudios observacionales, el ácido úrico en plasma es el causante de la reducción en la biodisponibilidad del óxido nítrico. Segundo, la exposición de las células del endotelio al ácido úrico reduce la producción de óxido nítrico dependiente del factor de crecimiento endotelial. (Alcaíno, Greig, Castro, Verdejo, Mellado, & García, 2011)

## 2.4 Ácido úrico y Enfermedad Cardiovascular

La asociación entre los niveles séricos de ácido úrico y la enfermedad cardiovascular es un tema que se viene discutiendo a nivel científico desde hace algunos años atrás. Así, son algunos los estudios epidemiológicos que han comprobado la relación entre la hiperuricemia y algunas afecciones cardiovasculares, entre las que se pueden mencionar: hipertensión, enfermedad coronaria y síndrome metabólico. (Culleton, Larson, Kannel, & Levy, 2009)

Con respecto al índice de mortalidad, en el Central Health Institute en Japón se realizó un estudio de cohorte que involucró a 49.413 funcionarios del sexo masculino, el seguimiento se realizó durante 5.4 años y se registraron 984 defunciones. En el estudio se demostró que las personas con cifras de ácido úrico iguales o mayores de 8.5 mg/dl tienen mayor RR de fallecer por enfermedad coronaria (RR 1.62), accidente cerebrovascular (RR 2.33), enfermedad hepática (RR 3.58) y por Enfermedad Renal (RR 8.52) (Valenzuela, 2001)

Además, se ha encontrado que las afectaciones de tipo cardiovascular no solo aparecen con cifras de hiperuricemia –más de 6 mg/dl en las mujeres y más de 7 mg/dl en los hombres- sino también con cifras en el límite superior de la normalidad. (Feig, Kang, & Johnson, 2008). Las diferencias en el límite superior de los niveles de ácido úrico entre ambos sexo se debe a efecto uricosúrico que tienen los estrógenos en las mujeres (Koenig & Meisinger, 2007)

Por otro lado, la afectación producida por los niveles elevados de ácido úrico también se asocia a otros factores de riesgo científicamente aprobados. Los factores de riesgo asociados a la hiperuricemia son:

- Marcadores de inflamación: proteína C reactiva, molécula de adhesión intercelular soluble de tipo 1, inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1.
- Sexo: mujeres posmenopáusicas
- Raza: negra

#### *2.4.1 Fisiopatología del daño cardiovascular del ácido úrico*

Una de las explicaciones sobre el rol patogénico del ácido úrico en la morbilidad cardiovascular es a partir de la formación de radicales libres, la adhesividad y la agregación plaquetaria con la consiguiente formación de trombos (Kivity, Kopel, Maor, & Sidi, 2013)

Primero, para explicar la sobreproducción de radicales libres a partir del ácido úrico es necesario conocer en primer lugar la acción enzimática de la xantina óxidoreductasa (XOR). Las dos formas convertibles son: la xantina oxidasa (XO) y la xantina deshidrogenasa (XDH). La XO se encarga de reducir el oxígeno molecular. (Alcaíno, Greig, Castro, Verdejo, Mellado, & García, 2011). El hígado y el intestino son las mayores fuentes de XO. Sin embargo, actualmente se ha evidenciado que el corazón y el endotelio vascular también expresan diversos grados de XO. (Johnson, Rivard, Nakagawa, & Sautin, 2011).

Además, niveles elevados de ácido úrico se relacionan también con disfunción endotelial, efectos antiproliferativos, alteración en la producción de óxido nítrico, peroxidación lipídica y proliferación del músculo liso (Jie, Jiangli, Jieming, Lijun, & Wei, 2014). También, en modelos animales se ha demostrado que el ácido úrico ocasiona disminución del óxido nítrico sintetasa junto con daño a nivel de la arteriola aferente, aumento en la síntesis de renina y finalmente lesión tubular renal (Ambrosio, Teixeira, & Schor, 2012). Para explicar la asociación de lo mencionado anteriormente con morbilidad cardiovascular hay que tener en cuenta que la hipertensión- producto de la lesión tubular renal- es un factor de riesgo claramente identificado en patologías cardiovasculares.

Segundo, con respecto a la adhesividad plaquetaria, estimula la síntesis de la proteína quimioattractante de monocitos de tipo I (MCP-1) junto con la Proteína C Reactiva (PCR). La síntesis de las dos proteínas estimula la infiltración de macrófagos, y aumenta la actividad plaquetaria. Estos dos efectos a su vez elevan la adhesividad plaquetaria y el riesgo de trombosis. (Brodov, Chouraqui, Goldenberg, Boyko, & Mandelzweig, 2010)

Tercero, en la placa aterosclerótica, especialmente si es vulnerable, ocurren varios procesos biológicos como:

- Apoptosis de las células endoteliales y musculares
- Acidificación del medio
- Necrosis y angiogénesis
- Aumento del estrés oxidativo

- Procesos inflamatorios con penetración de linfocitos y macrófagos dentro de la placa de ateroma aumentando también, por hemorragias, los glóbulos rojos, hierro y cobre en el lugar.

Así, a partir de los eventos señalados anteriormente - especialmente la apoptosis y necrosis- se generan un exceso de purinas (guanina y adenina), lo cual a su vez aumentan los niveles de ácido úrico a nivel local. El ácido úrico liberado a nivel local es de tipo prooxidante en vez de antioxidante. Como prooxidante, el ácido úrico contribuye a oxidar a las lipoproteínas a nivel endotelial. (Rosa, Leal, & Uzcátegui, 2006)

#### *2.4.2 Ácido úrico e hipertensión*

En la actualidad, se encuentran diversos estudios clínicos experimentales que sustentan que la hiperuricemia pueda ser la causa de la hipertensión. Es así como se ha encontrado niveles séricos elevados de ácido úrico en adultos con prehipertensión. (Clement, Ngowe, Shey, Longdoh, Waldim, & Nijmoh, 2014)

Para corroborar lo que se señaló en el párrafo anterior, se ha demostrado que la hiperuricemia se encuentra presente en el 40% a 60% de pacientes con hipertensión no tratada. Además, un hecho interesante en los mismos estudios, es que la asociación entre los niveles séricos de ácido úrico y la hipertensión disminuye con la edad del paciente y la duración de la enfermedad hipertensiva. Así, se puede indicar que el mantenimiento de niveles de ácido úrico dentro de los rangos de la normalidad es más importante en pacientes jóvenes con hipertensión de comienzo precoz (Feig, Kang, & Johnson, 2008).

Una forma de explicar la relación entre la hipertensión y la hiperuricemia es a partir de la disfunción endotelial y el aumento de la actividad de la renina plasmática producida por niveles elevados de ácido úrico en la sangre. Además, se ha comprobado de igual manera que el ácido úrico produce vasoconstricción renal por reducción de los niveles de óxido nítrico a nivel endotelial junto con la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (Feig, Kang, & Johnson, 2008).

Finalmente, la ingestión de ciertos alimentos como los que contienen fructosa -único azúcar que causa depleción del ATP de manera rápida y aumenta la producción y liberación de ácido úrico-, alimentos ricos en purina (carnes grasas) y bebidas (como la cerveza), favorecen a la aparición de “hipertensión hiperuricémica” (Kanbay, Segal, Afsar, & Rodriguez, 2013).

#### *2.4.3 Ácido úrico e insuficiencia cardíaca*

La relación existente entre los niveles séricos de ácido úrico e insuficiencia cardíaca se explican a partir de los fenómenos de inflamación y disfunción del endotelio producida por la PCR y la MCP-1. Además, esta relación se ha evidenciado a partir de niveles relativamente normales de ácido úrico. (Miranda, Castro, Verdejo, Chiong, & Díaz, 2011).

Un estudio publicado por Anker y colaboradores demostró que los niveles séricos elevados de ácido úrico se asociaban con mayor mortalidad o necesidad de trasplante cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. (Anker, Doehner, & Sharma, 2011). Así

mismo, se demostró que dicha asociación era independiente de la función renal, edad del paciente, uso de fármacos diuréticos y sodio plasmático.

Según el estudio realizado por Doehner y colaboradores- estudio cruzado, doble ciego y aleatorizado- el cual incluyó a catorce pacientes hiperuricémicos con insuficiencia cardiaca, a los que se les administró placebo y alopurinol. Entre los resultados del estudio se encontró que los pacientes tratados con alopurinol presentaron mejoría significativa de la función del endotelio, correlacionándose con los cambios producidos en los niveles séricos de ácido úrico. (Conen, y otros, 2004)

#### *2.4.4 Ácido úrico, diabetes y síndrome metabólico*

Actualmente existe gran evidencia de la influencia del ácido úrico en el síndrome metabólico. Una de las relaciones que se ha mantenido es la de la hiperuricemia con las hiperinsulinemia ya que la insulina reduce la excreción renal del ácido úrico. (Feig, Kang, & Johnson, 2008). Sin embargo, es posible encontrar hiperuricemia antes del desarrollo de hiperinsulinemia, diabetes y obesidad.

La fisiopatología que logra explicar la relación entre la hiperinsulinemia y ácido úrico es a partir de alteraciones inflamatorias y oxidativas que produce este producto del metabolismo de las purinas en los adipocitos (Prado & Burini, 2012). Además, la xantina óxido reductasa –enzima encargada de generar ácido úrico a partir de la xantina- se expresa en los adipocitos, y, es una pieza importante en el proceso de adipogénesis. (Feig, Kang, & Johnson, 2008)

#### 2.4.5 *Otras enfermedades cardiovasculares relacionadas con hiperuricemia*

Otras de las enfermedades de tipo cardiovascular que se relacionan con los niveles séricos de ácido úrico son:

- Vasculopatía periférica y carotídea
- Cardiopatía isquémica coronaria
- Accidente cerebrovascular
- Demencia vascular
- Preeclampsia

#### **2.5 Hiperuricemia y enfermedad cardiovascular: Evidencia Clínica**

Son numerosos los estudios epidemiológicos que proponen a la hiperuricemia como un factor de riesgo cardiovascular independiente. Estos estudios lo demuestran mediante el análisis multivariante (Molina, y otros, 2011). Algunos de los estudios de cohorte que incluyen análisis multivariante son:

- Ben-Dov Iz, Kart JD. (Nephrology Dialysis Transplant 2011): estudio de cohorte que incluyó a la población general, 2.449 pacientes. El seguimiento fue de 24 años. Este estudio propone a la hiperuricemia como un factor cardiovascular independiente, relacionándose con muerte cardiovascular.

- Wen CP, David Cheng TY, Chan HT, et al. (American Kidney Dis 2010): estudio de cohorte con un seguimiento de 8.5 años que incluyó a 246.697 pacientes. Este estudio publicado en el 2010 concluye que el ácido úrico se relaciona con muerte cardiovascular, independientemente de los otros factores de riesgo.
- Holme I, Aastveit AH, Hammar N, et al. (Journal of Internal Medicine, 2009): incluyó a 417.734 pacientes, con un seguimiento de 11.8 años. Entre sus conclusiones se encuentra la relación entre los niveles elevados de ácido úrico a nivel sérico y la incidencia de Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC), Cardiopatía Isquémica (IC) e ictus.
- Alimonda AL, Nunez J, Nunes E, et al (European Journal of Internal Medicine, 2009): incluyó a 560 pacientes con ICC aguda, con un seguimiento de nueve meses. Este estudio encontró a la hiperuricemia como un predictor independiente de muerte cardiovascular.
- Strasak AM, Kelleher CC, Brant LI, et al. (Internal Journal of Cardiology, 2008): Estudio de cohorte que incluyó a 28.613 mujeres posmenopáusicas, con un seguimiento de 15.2 años. Encontraron a la hiperuricemia como un factor de riesgo independiente para muerte cardiovascular, por ICC, Cardiopatía Isquémica e ictus.
- Zoppini G, Perrone F, Targher G, et al. (Diabetes Care, 2009): Este estudio realizado en el 2009 incluyó a 2.726 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), con un seguimiento de 4 años y 7 meses. Entre sus resultados se encuentra a la hiperuricemia como factor predictor independiente para muerte cardiovascular.

Por otro lado, a pesar de que se encuentren múltiples estudios de cohorte que apoyan la idea de que el ácido úrico es un factor predictor independiente de enfermedad cardiovascular, otros estudios, como el de Framingham, no encuentran efecto directo de la hiperuricemia en la incidencia de enfermedad cardiovascular y en la muerte por cualquier causa. (Molina, y otros, 2011). Sin embargo, en este estudio se demostró que en las mujeres la hiperuricemia fue predictiva –no causal- de coronariopatía ( $p = 0.002$ ), muerte de origen cardiovascular ( $p = 0.009$ ) y muerte por otras causas ( $p = 0.03$ ). No se encontraron resultados significativos en hombres (Valenzuela, 2001)

Como se mencionó anteriormente, los estudios observacionales suelen ser contradictorios, esto se debe a las limitaciones de este tipo de estudios. Una de sus principales limitaciones es que los estudios de cohorte u observacionales no pueden establecer relaciones causales entre los diversos fenómenos que se estudian. Además, muchos de los estudios de cohorte utilizan múltiples covariables –como diabetes mellitus, mujeres posmenopáusicas, enfermedad renal crónica, entre otras- que pueden a su vez ser mediadores patogénicos intermedios entre el factor de riesgo y la enfermedad cardiovascular, determinándose esto como un error metodológico.

Sin embargo, también se realizan estudios de cohorte con personas que presentan baja comorbilidad. A manera de ejemplo, en Taiwán se realizó un estudio de cohorte que involucró a 484.568 adultos de los cuales 157.238 (32%) no presentaban ningún factor de riesgo cardiovascular –ni siquiera en fase precoz-, el seguimiento fue de 8.5 años. Como resultado de ese estudio se obtuvo un RR de muerte por cualquier causa de 1.39 con niveles de ácido úrico  $\geq 8$  mg/dl (IC 95%: 1,08-1,78); y, por causa cardiovascular un RR de 2.38 (IC 95%: 1,24-4,54)

con los mismo niveles de ácido úrico. El riesgo no fue significativo en pacientes con valores de ácido úrico de 7.0 mg/dl-7.9 mg/dl. (Molina, y otros, 2011)

Finalmente, recientemente ha sido publicado un metanálisis sobre el riesgo de cardiopatía isquémica en relación con los niveles séricos de ácido úrico. Este metanálisis, publicado en el 2010 en la revista *Arthritis Care Research*, incluyó 26 estudios, 402.997 pacientes. En este trabajo se obtuvo una asociación entre hiperuricemia con incidencia de cardiopatía isquémica (RR 1,09; IC 95%: 1,03-1,16) y muerte por cardiopatía isquémica (RR 1,16; IC 95%: 1,01-1,30); y, el riesgo relativo de muerte por cada 1 mg/dl de aumento de ácido úrico fue de 1,12 (IC 95%: 1,05-1,19) (Kim, Guevara, & Kim, 2010).

## **2.6 Ácido úrico y Severidad de la Enfermedad Coronaria**

Como se ha mencionado en apartados anteriores, a hiperuricemia es encontrada con frecuencia en pacientes con enfermedad coronaria. Sin embargo, aún existe controversia en la relación entre la hiperuricemia y la enfermedad coronaria, especialmente cuando se intenta establecer este parámetro de laboratorio como un factor de riesgo independiente para un evento coronario. (Jie, Jiangli, Jieming, Lijun, & Wei, 2014).

De acuerdo a la literatura consultada, entre los primeros estudios que empezaron a relacionar los niveles de ácido úrico con la enfermedad coronaria se encuentra el realizado en 1951 por Gertler y colaboradores. En este estudio se evaluaron a 100 pacientes con niveles de ácido úrico  $\geq 5.13$  mg/dl y fueron comparados con personas con niveles de ácido úrico  $< 4.64$  mg/dl; Se demostró un aumento significativo de enfermedad

coronaria en los pacientes con niveles elevados de ácido úrico. (Gertler, y otros, Clinical aspects of coronary heart disease; an analysis of 100 cases in patients 23 to 40 years of age with myocardial infarction, 1951)

Recientemente se pueden citar dos estudios internacionales relevantes que corroboran la asociación entre los niveles de ácido úrico y la severidad del Síndrome Coronario Agudo. Entre éstos se encuentra el realizado en China por Jie, Jiangli, Jieming, Lijun y Wei en el 2012, este estudio fue realizado entre los años 2007 y 2012 e incluyó a 347 pacientes con Enfermedad Coronaria obstructiva. Para relacionar la hiperuricemia con la severidad del evento coronario, los autores analizaron los resultados a partir de angiografía coronaria y el 'Syntax Score'. El Syntax Score es un sistema de puntuación derivado de la anatomía coronaria y las características de la lesión coronaria (Goldenberg & Kornowski, 2013). Los resultados que se obtuvieron en este estudio se resumen de la siguiente manera:

- Los niveles séricos de ácido úrico se relacionaban con el grado de lesión coronaria a partir del Syntax Score ( $p < 0.001$ ; IC 95%: 0.333-0.512), así como del número de arterias coronarias afectadas ( $p < 0.001$ ; IC 95%: 0.194-0.396).
- El análisis de regresión logística indicó que los niveles séricos de ácido úrico era un predictor independiente de acuerdo al Syntax Score ( $p < 0.001$  IC 95%: 2.016-4.026)
- El Syntax Score también fue directamente proporcional con el número de arterias coronarias afectadas ( $p < 0.001$  IC 95%: 0.509-0.659)

Así, a partir de los resultados mostrados, los autores del estudio concluyeron que los niveles de ácido úrico se asociaban de forma independiente con el grado de severidad de enfermedad coronaria en pacientes con Enfermedad Coronaria de tipo Obstructivo. (Jie, Jiangli, Jieming, Lijun, & Wei, 2014)

Por otro lado, otro de los estudios internacionales que relacionan los niveles de ácido úrico con la severidad de la enfermedad coronaria es el de Qureshi, Hameed y Noeman. Este fue un estudio realizado en el año 2012 a 100 pacientes del sexo masculino. El principal objetivo del estudio fue establecer la relación entre los niveles séricos de ácido úrico y la enfermedad cardiovascular isquémica. Para establecer la severidad de las lesiones ateroscleróticas en angiograma se utilizó el score de Gensini. Entre los resultados obtenidos se encuentran:

- Al comparar dos grupos: uno compuesto por pacientes normouricémicos y otro con pacientes hiperuricémicos, se encontró que el score de Gensini fue mayor en el segundo grupo ( $p < 0.006$ )
- Hubo una correlación directa entre los niveles de ácido úrico y el valor obtenido en el Score de Gensini ( $p < 0.032$ )
- La hiperuricemia se relacionó más con oclusión total de las arterias coronarias ( $p = 0.013$ ) y lesiones críticas ( $p = 0.046$ )

A partir de lo anterior, los autores del estudio concluyeron que los hombres hiperuricémicos presentaban mayor puntuación utilizando el Score de Gensini, asociando así los niveles de ácido úrico con la severidad de la enfermedad coronaria. Sin embargo, entre las limitaciones del estudio se encuentra que los pacientes analizados fueron únicamente

del sexo masculino, la medición de los niveles de ácido úrico fue realizada en una sola ocasión, y, el número de pacientes fue limitado. (Qureshi, Hameed, & Noeman, 2013)

Entre los estudios realizados en el país que han corroborado la asociación entre los niveles séricos de ácido úrico y la severidad de eventos cardiovasculares se encuentra el publicado por Bejarano, Ferrín y Moreno en 2010. En este estudio, titulado “Utilidad Pronóstica del ácido úrico e pacientes con Infarto Agudo de Miocardio”. El objetivo principal de este estudio fue determinar la importancia del ácido úrico como marcador pronóstico de mortalidad, asociado con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes con Infarto Agudo de Miocardio (IAM). Dentro de este estudio fueron involucrados 40 pacientes con IAM (Bejarano, Ferrín, & Moreno, 2010). Entre los principales resultados obtenidos se encuentran:

1. Valores de ácido úrico  $\geq 7.5$  mg/dl fueron predictores del 77.8% de muertes (OR 8.75;  $p = 0.006$ ).
2. En hombres, los niveles de ácido úrico  $\geq 8.5$  mg/dl, la probabilidad de muerte fue de 12.5 veces mayor que en pacientes con niveles inferiores de ácido úrico ( $p < 0.005$ )
3. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida se relacionó con niveles elevados de ácido úrico (coeficiente de Pearson -0.7)

## 2.7 Definiciones importantes

- **Ácido úrico:** Producto de desecho de metabolismo de nitrógeno en el cuerpo humano.
- **Angiografía coronaria:** Examen diagnóstico por imagen cuya función es el estudio de los vasos coronarios.
- **Antioxidante:** Molécula o sustancia capaz de retardar o prevenir la oxidación de otras moléculas, protegiendo a las células de los efectos deletéreos de los radicales libres.
- **Aterosclerosis:** Enfermedad de las arterias producida por el depósito de material graso y otras sustancias en sus paredes. Este depósito anómalo produce endurecimiento de los vasos sanguíneos.
- **Enfermedad Cerebrovascular:** Grupo heterogéneo de patologías que llevan a la disfunción focal del cerebro por desequilibrios entre la demanda y el suministro de oxígeno y otros substratos.
- **Enfermedad Coronaria:** aterosclerosis de los vasos coronarios que puede conducir a la isquemia o a la necrosis del músculo cardíaco.
- **Factores de riesgo:** características biológicas o conductuales cuya presencia concede mayor probabilidad para sufrir una enfermedad en el futuro.
- **Hemodinamia:** Rama de la cardiología especializada en el estudio de la dinámica o movimiento de la sangre en el interior de los vasos sanguíneos –arterias y venas- del organismo

- Hiperuricemia: Aumento de los niveles séricos de urato, excediendo sus niveles de solubilidad a temperatura 37°C a una concentración de 6.8 mg/dl. Independientemente del sexo, se fija como límite el valor de 7 mg/dl.
- Ictus: Son trastornos del flujo sanguíneo en una región del cerebro que origina síntomas en función al área afectada del cerebro. Puede ser isquémico o hemorrágico.
- Insuficiencia cardíaca: Incapacidad del corazón para bombear volúmenes de sangre necesarios para satisfacer el metabolismo.
- Intervalo de confianza: En estadística, rango de valores calculado a partir de una muestra, en el cual se encuentra el valor verdadero del parámetro con una probabilidad determinada.
- Metaanálisis. Metodología para la revisión sistemática y cuantitativa de la investigación. Pondera los resultados de estudios clínicos aleatorizados.
- Morbilidad: Proporción de personas que se enferman en un sitio y tiempo determinado
- Mortalidad: Números de defunciones por lugar, intervalo de tiempo y causa.
- Obesidad: valores de Índice de Masa Corporal (IMC) mayores de  $30 \text{ kg/m}^2$

- Preclampsia: Complicación del embarazo que se caracteriza por aumentos de la presión arterial y signos de daño de otro órgano, especialmente riñones.
- Pro-oxidantes: Compuestos biológicos que se derivan del óxido nítrico o del oxígeno, que se caracterizan por su inestabilidad. Producen daño de las estructuras lipídicas con el fin de estabilizarse.
- Riesgo Relativo: En epidemiología, es el riesgo a la probabilidad de ocurrencia de un evento.
- Síndrome Coronario Agudo: Grupo de síntomas atribuidos a la obstrucción de las arterias coronarias.
- Síndrome metabólico: También conocido como Síndrome X, es un conjunto de factores de riesgo cardiovascular. Incluye:
  - Obesidad central ( $\geq 88$  cm en mujeres y  $\geq 102$  cm en hombres)
  - Niveles alterados de glicemia ( $\geq 100$  mg/dl en ayunas)
  - Niveles elevados de triglicéridos ( $\geq 150$  mg/dl) y bajos en lipoproteínas de baja densidad (HDL  $< 0.9$  mmol/L en hombres y  $< 1.0$  mmol/L),
  - Presión arterial elevada ( $\geq 140/90$  mmHg)
- Tabaquismo: Enfermedad adictiva crónica que evoluciona con recaídas, derivada del consumo de tabaco.

### 3. CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

#### 3.1 Conceptualización y operacionalización

Variables	Indicadores	Índice
Variable independiente: Niveles séricos de ácido úrico	Niveles séricos de ácido úrico (Quartiles)	Q1: 2,9 – 4,7 mg/dl Q2: 4,8 – 5,9mg/dl Q3: 6 – 7,2mg/dl Q4: 7,3 – 12,7mg/dl
Variable dependiente: Severidad de la Enfermedad Coronaria	Patrón coronariográfico	Grado 0: Sin lesiones. Grado I: obstrucción $\geq$ 50% 1 vaso coronario Grado II: obstrucción $\geq$ 50% 2 vasos coronarios Grado III: obstrucción $\geq$ 50% 3 vasos coronarios Grado IV: obstrucción $\geq$ 50% Tronco coronaria izquierda

### **3.2 Diseño de la investigación**

El objetivo principal de la investigación es: establecer la relación entre los niveles séricos de ácido úrico y la severidad de la Enfermedad Coronaria, ésta última a partir de Coronariografía.

Según el propósito, este estudio es cuantitativo, descriptivo, observacional ya que no se manipula en ningún grado la variable independiente, en este caso, los niveles séricos de ácido úrico.

Según la cronología de observaciones es prolectivo debido a que la obtención de la información es realizada de manera simultánea con la ocurrencia de la maniobra y a la ocurrencia del resultado.

Según el número de mediciones es transversal o transeccional debido a que la recolección de los datos y la medición de las variables fue en un solo momento, en un tiempo único. La medición de los niveles séricos de ácido úrico fue realizada en una sola ocasión. A su vez, los pacientes fueron sometidos a la coronariografía en un momento único.

#### *3.2.1 Tipo de investigación.*

Con respecto al problema analizado sobre la relación entre los niveles séricos de ácido úrico y la severidad de la Enfermedad Coronaria, la investigación es de tipo correlacional. El estudio es correlacional debido a que describe la relación entre dos categorías, en este caso, el ácido úrico y la severidad de la Enfermedad Coronaria. A su vez, se limita a establecer relaciones entre estas variables sin precisar sentido de causalidad.

### 3.3. Población y muestra

*Universo-Población:* Pacientes con Enfermedad Coronaria sometidos a Angiografía Coronaria en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante Octubre de 2014 y Marzo de 2015.

En este estudio los pacientes de la población fueron estudiados en su totalidad

#### *Criterio de inclusión*

- Pacientes masculinos y femeninos
- Pacientes con indicación de cateterismo cardiaco
- Edad: Mayores de 30 años

#### *Criterios de exclusión*

- Pacientes con tratamiento para hiperuricemia
- Pacientes con hiperuricemia sintomática diagnosticada
- Pacientes con Enfermedad Renal Crónica
- Pacientes con IAM previo
- Pacientes que se hayan realizado anteriormente Arteriografía Coronaria
- Pacientes con Enfermedad hepática crónica
- Pacientes en tratamiento con diuréticos u otros fármacos que alteren los niveles séricos de ácido úrico

### **3.4 Instrumentos de recolección de datos**

Para poder desarrollar y validar la investigación, se utilizaron algunos recursos de recolección de datos que permitieron obtener un resultado convincente y real del problema establecido. Se utilizaron: cuestionarios dirigidos a pacientes; exámenes de laboratorio para medición de ácido úrico sérico; cateterismo cardiaco para identificación del grado de severidad de Enfermedad Coronaria.

También se recopiló información válida y confiable, tanto en libros como en revistas médicas. Esto sirvió para el desarrollo y el conocimiento más a fondo del problema.

Como se señaló, entre los instrumentos para la recolección de datos se encontraban:

#### *3.4.1 Cuestionarios a Pacientes*

Antes de la obtención de la muestra de laboratorio para la medición de los niveles séricos de ácido úrico y de la realización de la angiografía, los pacientes respondieron un cuestionario para el análisis de otras variables. El formato de cuestionario se adjunta como Anexo 1.

El cuestionario incluyó preguntas sencillas que identificaron variables como:

- Edad
- Sexo

- Diabetes Mellitus
- Hipertensión Arterial
- Tabaquismo
- Antecedente de IAM
- Accidente Cerebrovascular previo
- Antecedente de Coronariografía
- Historia familiar de Enfermedades Cardiovasculares

Además, al cuestionario se adjuntó información obtenida del historial médico de cada paciente previo consentimiento informado, incluido como Anexo 2 en el presente trabajo. Esta información incluyó:

- Hiperlipidemia (Triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL, Colesterol total)
- Diagnóstico médico

#### *3.4.2 Resultados de Laboratorio Clínico (niveles de ácido úrico)*

Las muestras fueron tomadas en ayunas y en una ocasión a los pacientes. Luego, se sometieron a medición en los laboratorios del Hospital Regional “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” a partir del Analizador Bioquímico Multicanal Beckman- Synchron CX3, utilizando el método de espectrofotometría.

Los resultados de laboratorio del ácido úrico fueron agrupados en cuartiles para su análisis estadístico:

- Q1: 2,9 - 4,6 mg/dl

- Q2: 4.7 - 5.9 mg/dl
- Q3: 6 - 7 mg/dl
- Q4: 7,1 - 12,7 mg/dl

### *3.4.3 Resultado de Angiografía Coronaria*

El cateterismo cardiaco fue realizado por especialista del área de hemodinamia del “Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo”. Los resultados fueron tomados del sistema S400, correspondiente al hospital. Los grados angiográficos para su análisis estadístico fueron:

- Grado 0: Sin lesiones.
- Grado I: obstrucción  $\geq 50\%$  1 vaso coronario
- Grado II: obstrucción  $\geq 50\%$  2 vasos coronarios
- Grado III: obstrucción  $\geq 50\%$  3 vasos coronarios
- Grado IV: obstrucción  $\geq 50\%$  Tronco coronaria izquierda

### **3.5 Técnicas de investigación y pasos utilizados**

Para la realización de la tesis y cumplimiento de sus objetivos, se siguieron algunos pasos fundamentales. Los pasos son resumidos a continuación:

Primero, se recopiló información referente al tema de investigación, se buscó información actualizada en revistas científicas nacionales e internacionales; además, conceptos básico fueron investigados en libros y guías internacionales. A partir de la información objetiva se estructuraron

los objetivos, criterios de inclusión y exclusión, instrumentos de recolección de datos, entre otros.

Segundo, una vez recopilada información importante sobre el trabajo de investigación y establecidos los objetivos junto con la población de estudio, se procedió a la realización de un cuestionario a los participantes de la investigación. Este cuestionario fue previamente estructurado y validado. El contenido del cuestionario fue descrito en el apartado anterior de este capítulo.

Tercero, se tomaron del sistema S400 cierta información del paciente, incluidos datos de laboratorio, diagnóstico y reporte angiográfico detallado por médico cardiólogo intervencionista. Esta información, junto a la anterior fue tabulada y analizada estadísticamente. Finalmente, con los resultados obtenidos se formularon conclusiones y recomendaciones, expuestos en los siguientes capítulos.

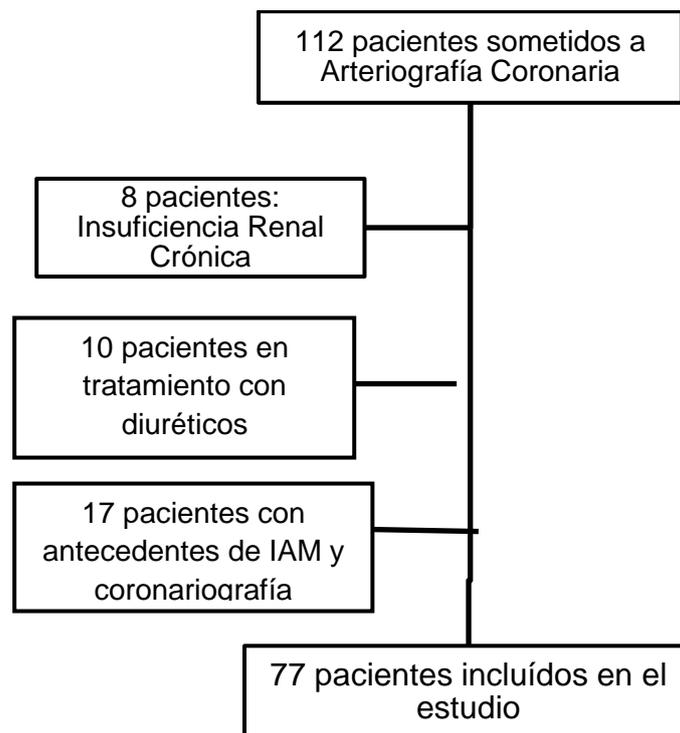
### *Análisis estadístico*

La relación entre los niveles séricos de ácido úrico y la severidad de la Enfermedad Coronaria, al tratarse de dos variables cualitativas, fueron evaluadas a partir del análisis de Spearman y la Prueba Tau-b de Kendall. Además, para la comparación de medias y varianzas para una sola muestra se utilizaron las pruebas de Levene y de Anova. Asimismo, los resultados fueron representados en: gráficos, barras simples y barras de error simple; y tablas de contingencia. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

## 4. CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 4.1 Análisis

El estudio realizado en el Servicio de Hemodinamia del Hospital Regional “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”, incluyó a todos los pacientes sometidos a Arteriografía Coronaria independientemente de su diagnóstico clínico. Al principio la población consistió en 112 pacientes. Sin embargo, al aplicar los criterios de exclusión la población de estudio quedó establecida en 77 pacientes. Los criterios de exclusión y la determinación de la población son mostrados en el Gráfico 1.



**Gráfico 1: Población sometida a estudio de investigación**

Fuente: Cuestionario a pacientes sometidos a Angiografía Coronaria en HTMC  
Elaborado por: Gabriela Egas Izquierdo (2015)

De acuerdo al cuestionario realizado a los pacientes, con el fin de conocer sus características clínicas y las variables que influyen o se relacionan con los niveles de ácido úrico, se obtuvieron los resultados presentados en la Tabla 1. No se presentaron datos perdidos.

**Tabla 1: Características clínicas de pacientes y comparación con los niveles de ácido úrico**

Características	N (77)	Porcentaje	Relación con niveles de ácido úrico	
			Media (mg/dl)	Igualdad de varianzas (p)
<b>SEXO</b>				
Masculino	63	81,8%	6,28	$p = 0,78$
Femenino	14	18,2%	5,21	
<b>Grupos de edad</b>				
31-40 años	4	5,2%	7,3	$p = 0,34$
41-50 años	6	7,8%	5,2	
51-60 años	20	26%	6,1	
61-70 años	27	35,1%	6,4	
≥71 años	20	26%	5,7	
<b>Diabetes Mellitus</b>				
Si	30	39%	5,81	$p = 0,39$
No	47	61%	6,26	
<b>Hiperlipidemia</b>				
Si	41	53,2%	6,30	$p = 0,93$
No	36	46,8%	5,83	
<b>Hipertensión</b>				
Si	64	83,1%	6,01	$p = 0,80$
No	13	16,9%	6,43	
<b>Tabaquismo</b>				
Si	35	45,5%	5,97	$p = 0,12$
No	42	54,5%	6,18	
<b>ACV previo</b>				
Si	8	10,4%	4,97	$p = 0,50$
No	69	89,6%	6,21	
<b>Historia Familiar</b>				
Si	53	68,8%	6,07	$p = 0,76$
No	24	31,2%	6,12	
<b>Cuadro Clínico</b>				
Angor estable	6	7,8%	4,9	$p = 0,27$
IAM	39	50,6%	6,3	
Angor inestable	24	31,2%	6,0	
Valvulopatías	5	6,5%	6,0	
Otros (IC, arritmias)	3	3,9%	6,0	

Fuente: Cuestionario a pacientes sometidos a Angiografía Coronaria en HTMC  
Elaborado por: Gabriela Egas Izquierdo (2015)

De acuerdo a la distribución del género, los datos recogidos para el estudio provenían en su mayoría de pacientes del género masculino 81,8%, siendo únicamente el 18,2% del género femenino. Además no se encontró variabilidad con respecto a los niveles de ácido úrico entre géneros ( $p = 0,78$ )

Con respecto a los grupos de edad, el 61,1% de los pacientes eran mayores de 60 años; el 33,8% de los pacientes estaban entre los 40 y 60 años, y, solo el 5,2% de los pacientes eran menores de 40 años. No se observó variabilidad cuando se relacionaron con los niveles de ácido úrico ( $p = 0,34$ ).

Además, de las comorbilidades estudiadas la más prevalente fue la hipertensión arterial. Un número significativo de pacientes eran hipertensos (83,1%), la variabilidad entre los dos grupos no fue significativa ( $p= 0,80$ ) cuando se relacionaron con los niveles de ácido úrico; Luego, la Diabetes Mellitus afectaba a más de la mitad de los pacientes estudiados (61%), no se encontró variabilidad entre los grupos cuando se relacionaron con los niveles de ácido úrico ( $p= 0,39$ ). Y, sumadas a estas comorbilidades se encontraban las alteraciones en los niveles de triglicéridos y colesterol en alrededor del 53,2% de los pacientes, con variabilidad no significativa ( $p= 0,93$ ). Por otro lado, como uno de los hábitos relacionados con la enfermedad coronaria, se consideró al tabaquismo, encontrándose este en menos de la mitad de los pacientes (45,5%), sin variabilidad significativa al relacionarse con el ácido úrico ( $p = 0,12$ )

En cuanto a los antecedentes personales y familiares se encontró que solo un pequeño porcentaje de los pacientes tenía historia de un

Evento Cerebrovascular, representado por el 10,4%; Sin embargo, al investigar sobre la historia familiar de enfermedad cardiovascular se obtuvo que el 68,8% de los pacientes habían tenido o tenían una familiar de primer grado con una afección de este tipo. Sin embargo, la varianza en estas variables cuando se relacionaron con los niveles de ácido úrico no fue significativa ( $p > 0,05$ ).

Según el diagnóstico o cuadro clínico de los pacientes, el 89,6% de los pacientes fueron diagnosticados de una enfermedad dentro del grupo de Síndrome Coronario (IAM 50,6%; Angina Inestable 31,2%; Angina estable 7,8%). Y, un pequeño porcentaje sufrían de valvulopatías y otras enfermedades, 6,5% y 3,9% respectivamente. No se evidenció variabilidad en los niveles séricos de ácido úrico al compararse los diferentes grupos ( $p = 0,27$ )

Por otra parte, para los niveles de ácido úrico, por medio de la prueba Kolmogorov-Smirnov para una sola muestra, se determinó que la distribución de los datos era normal con una media de 6,087 y una desviación típica de 1,81 ( $p < 0,05$ ).

Además, para el análisis de los valores séricos de ácido úrico obtenidos en los pacientes estudiados, se agruparon los valores en cuartiles. Así, como se grafica en la Tabla 2, su distribución se presentó de la siguiente manera: el primer cuartil se ubicó entre 2,9 mg/dl y 4,6 mg/dl; el segundo cuartil entre 4,7 mg/dl y 5,9 mg/dl; el tercer cuartil entre 6 mg/dl y 7 mg/dl; y, el cuarto cuartil entre 7,1 mg/dl y 12,7 mg/dl.

**Tabla 2. Niveles de ácido úrico agrupados en cuartiles**

**Estadísticos**

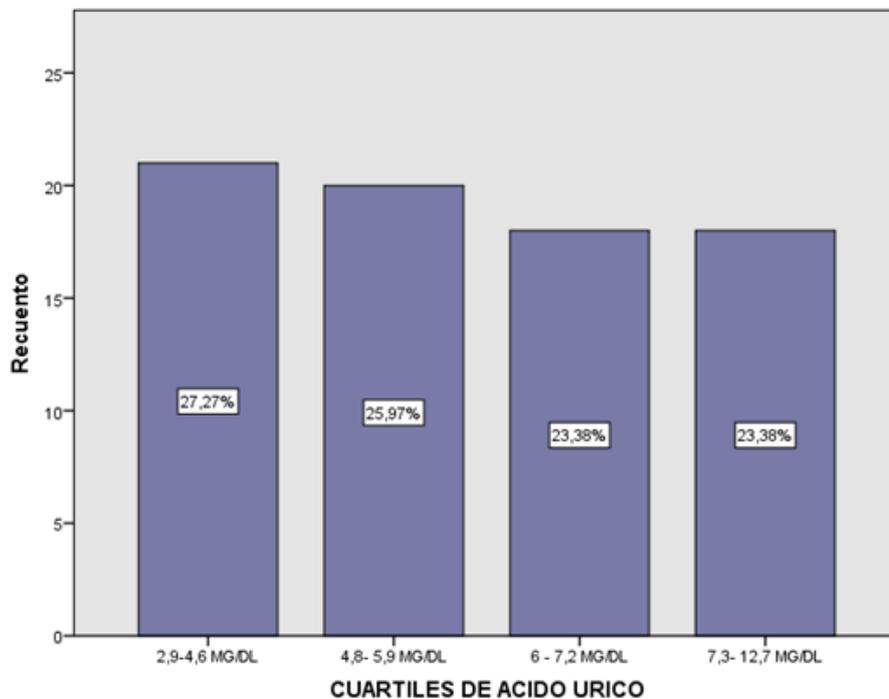
**NIVELES DE ACIDO URICO**

N	Válidos	77
	Perdidos	0
Percentiles	25	4,600
	50	5,900
	75	7,000

Fuente: Base de datos estudio pacientes HTMC

Elaborado por: Gabriela Egas Izquierdo (2015)

De acuerdo al Gráfico 2, en cuanto a la frecuencia en los cuartiles de ácido úrico, se obtuvo que el 53,24% de los pacientes se encontraban entre el cuartil 1 y 2; y, los restantes, 46.76% se encontraban por encima del cuartil 3.

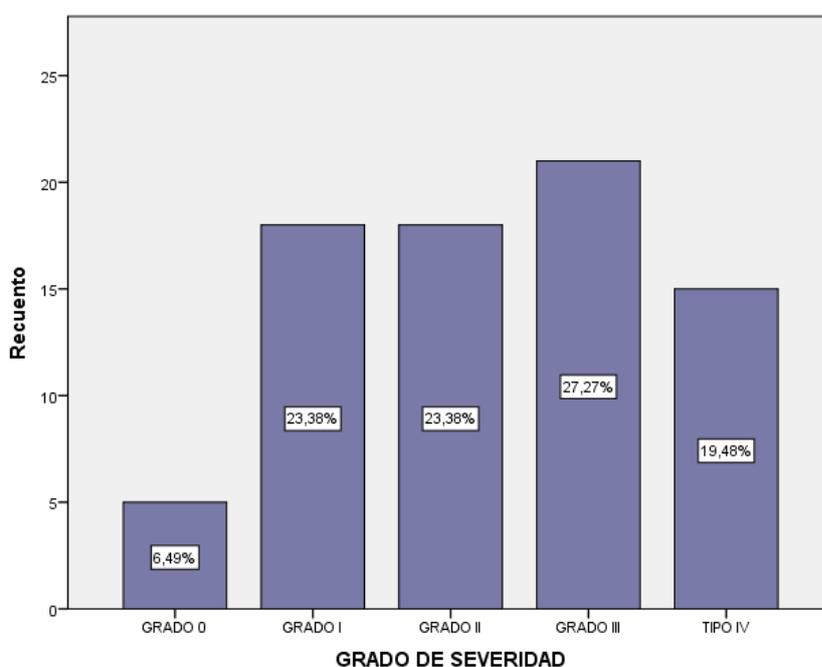


**Gráfico 2. Recuento de los cuartiles de ácido úrico**

Fuente: Base de datos estudio pacientes Hospital Teodoro Maldonado Carbo

Elaborado por: Gabriela Egas Izquierdo (2015)

Con respecto a la severidad de la Enfermedad Coronaria, se clasificó en cinco grados diferentes de acuerdo a los hallazgos obtenidos en la Angiografía Coronaria. El Grado 0 correspondía a arterias coronarias sin lesiones significativas, <50% de obstrucción de la luz coronaria (6,5% de los pacientes); el Grado I representaba a la obstrucción  $\geq 50\%$  en un vaso coronario (23,4% de los pacientes); el Grado II  $\geq 50\%$  obstrucción de dos vasos coronario (23,4% de los pacientes); el Grado III  $\geq 50\%$  de obstrucción en tres vasos coronarios (27,3% de los pacientes); y, el Grado IV  $\geq 50\%$  de obstrucción del tronco de la coronaria izquierda (19,5% de los pacientes). En el Gráfico 3 se muestra la distribución porcentual de cada grado de severidad.



**Gráfico 3. Grado de severidad de la Enfermedad Coronaria**

Fuente: Base de datos pacientes Hospital Teodoro Maldonado Carbo  
Elaborado por: Gabriela Egas Izquierdo (2015)

Por otra parte, como se muestra en la Tabla 3, cuando se comparó el grado de severidad de la Enfermedad Coronaria y la diabetes mellitus por medio de tablas de contingencia, se obtuvo como resultado significativo que a partir del Grado II de severidad coronariográfica, más

de la mitad de los pacientes no presentaban diabetes mellitus. No existiendo relación entre estas dos variables al aplicar la prueba Tau-b de Kendall ( $p = 0,276$ )

**Tabla 3. Relación del grado de severidad y diabetes**

% dentro de GRADO DE SEVERIDAD

	DIABETES		Total
	NO	SI	
GRADO 0	40,0%	60,0%	100,0%
GRADO I	50,0%	50,0%	100,0%
GRADO DE SEVERIDAD GRADO II	72,2%	27,8%	100,0%
GRADO III	61,9%	38,1%	100,0%
TIPO IV	66,7%	33,3%	100,0%
Total	61,0%	39,0%	100,0%

Fuente: Base de datos pacientes Hospital Teodoro Maldonado Carbo  
Elaborado por: Gabriela Egas Izquierdo (2015)

Además, para determinar la relación entre los niveles séricos de ácido úrico (cuartiles) y la severidad de la Enfermedad Coronaria se utilizó la prueba Tau-b de Kendall para pruebas no paramétricas y variables ordinales. Como se muestra en la Tabla 4, por medio de esta prueba se obtuvo una relación significativa entre los cuartiles de ácido úrico y el grado de severidad de la Enfermedad Coronaria ( $p < 0,01$ ), con un coeficiente de correlación cercano a la unidad (0,463). Asimismo, al aplicar la prueba de Spearman –para variables ordinales- se obtuvo una correlación con significancia bilateral ( $p < 0,01$ ) y un coeficiente de correlación cercano a la unidad (0,538). (Ver tabla 4)

**Tabla 4. Correlación entre niveles de ácido úrico y severidad de la Enfermedad Coronaria**

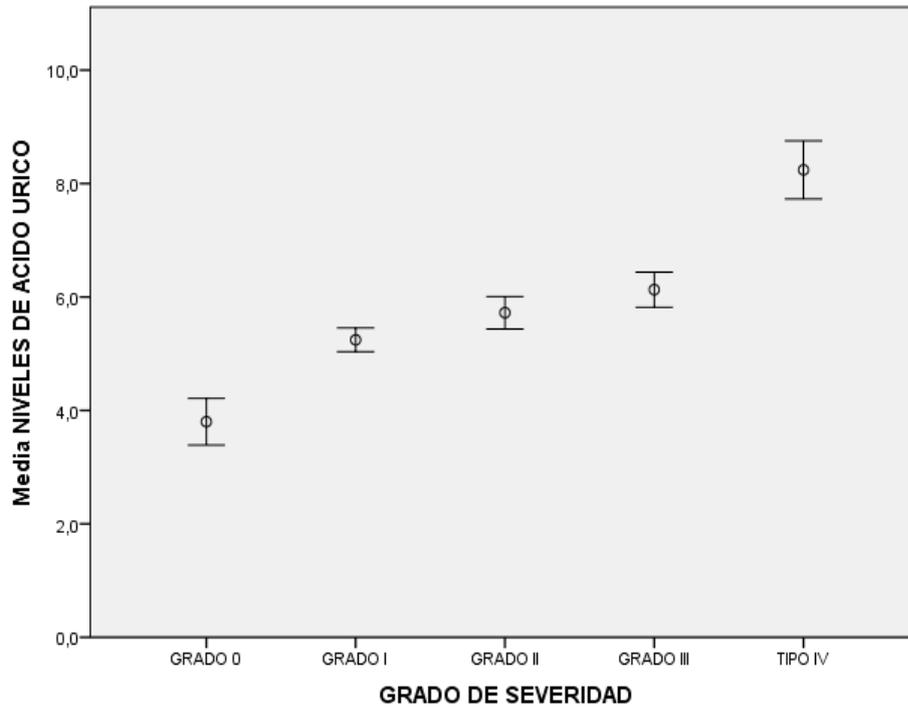
Correlaciones			CUARTILES DE ACIDO URICO	GRADO DE SEVERIDAD
Tau_b de Kendall	CUARTILES DE ACIDO URICO	Coefficiente de correlación	1,000	,463**
		Sig. (bilateral)	.	,000
	N	77	77	
	GRADO DE SEVERIDAD	Coefficiente de correlación	,463**	1,000
Sig. (bilateral)		,000	.	
Rho de Spearman	CUARTILES DE ACIDO URICO	N	77	77
		Coefficiente de correlación	1,000	,538**
	GRADO DE SEVERIDAD	Sig. (bilateral)	.	,000
		Coefficiente de correlación	,538**	1,000
N	77	77		

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

Fuente: Base de datos pacientes Hospital Teodoro Maldonado Carbo

Elaborado por: Gabriela Egas Izquierdo (2015)

En el gráfico 4 se demuestra la relación directa entre los niveles séricos de ácido úrico agrupada en cuartiles y la severidad de la Enfermedad Coronaria, A partir de este gráfico se observa que mientras mayores son los niveles de ácido úrico mayor es la severidad de la Enfermedad Coronaria.

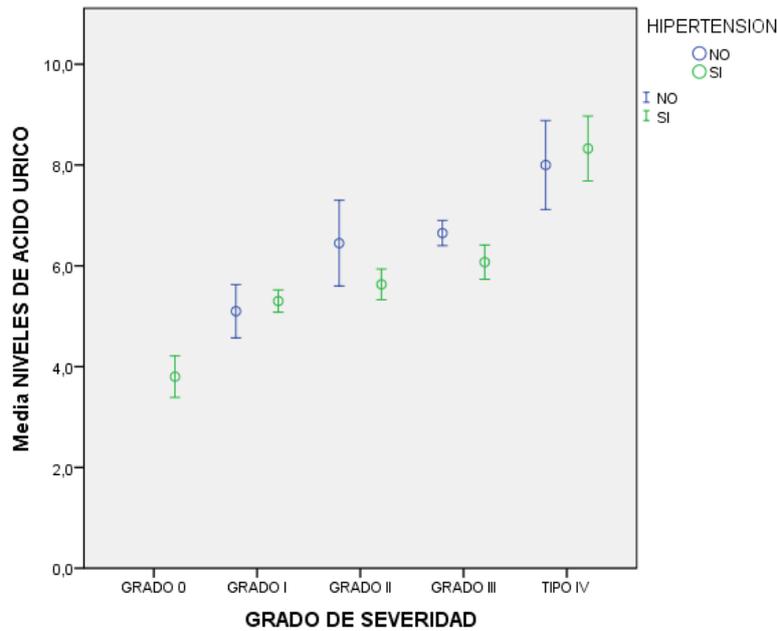


Barras de error: +/- 1 ET

**Gráfico 4. Relación entre niveles de ácido úrico y el grado de severidad de la Enfermedad Coronaria**

Fuente: Base de datos pacientes Hospital Teodoro Maldonado Carbo  
 Elaborado por: Gabriela Egas Izquierdo

Además, para demostrar que la hipertensión no representaba una variable de confusión para la correlación de los niveles de ácido úrico y el grado de severidad de la Enfermedad Coronaria se graficaron estas variables en barras de error agrupado. Así, de acuerdo al Gráfico 5, se obtuvo que los pacientes con mayor grado de severidad de la Enfermedad Coronaria presentaban niveles más elevados de ácido úrico independientemente si eran hipertensos o no, coeficiente de correlación de Kendall de 0,427 con una p significativa ( $p < 0,01$ ).

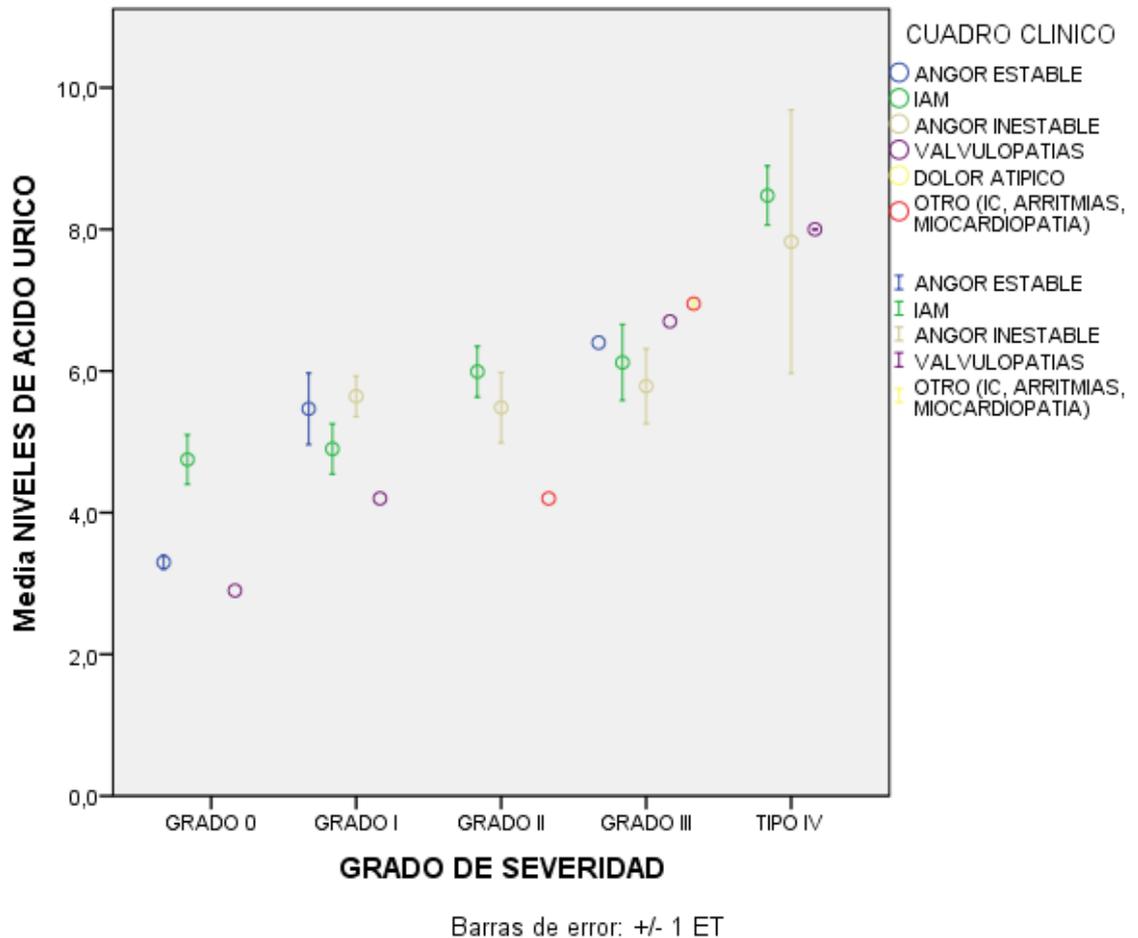


**Gráfico 5. Relación entre los niveles de ácido úrico, grado de severidad de la Enfermedad Coronaria e hipertensión**

Fuente: Base de datos pacientes Hospital Teodoro Maldonado Carbo  
Elaborado por: Gabriela Egas Izquierdo (2015)

Así mismo, al aplicar la prueba de Levene para comparación de varianzas en muestras independientes de hipertensión arterial y niveles de ácido úrico se encontró que no hay significancia estadística. Por lo tanto se asume que la diferencia de las medias entre los pacientes hipertensos y no hipertensos no es significativa.

Finalmente, se demostró a partir del Gráfico 6 que la relación encontrada entre los niveles de ácido úrico y la severidad de la Enfermedad Coronaria fue igual entre los diferentes cuadros clínicos estudiados, y, de acuerdo a la prueba de Anova para comparar las medias de un factor, no se encontró variabilidad significativa entre los diferentes grupos ( $p = 0,50$ )



**Gráfico 6. Relación entre los niveles de ácido úrico, grado de severidad de la Enfermedad Coronaria y cuadro clínico**

Fuente: Base de datos pacientes Hospital Teodoro Maldonado Carbo  
Elaborado por: Gabriela Egas Izquierdo (2015)

## 4.2 Discusión

En el presente estudio se encuentra que hay una relación directa entre los niveles séricos de ácido úrico y la severidad de la Enfermedad Coronaria. Esta relación fue significativa a partir de diversas pruebas de correlación de variables ordinales, incluidas la de Spearman y Tau-b de Kendall. A partir de los resultados obtenidos se comprueba la hipótesis de la investigación, la cual establece que existe relación entre los niveles séricos de ácido úrico y la severidad de la Enfermedad Coronaria.

Es posible explicar los resultados obtenidos al conocer el rol que juega el ácido úrico como molécula oxidante: formando radicales libres; estimulando la agregación plaquetaria y la formación de trombos; asociándose a la disfunción endotelial, la proliferación del músculo liso y a la alteración en la producción de óxido nítrico. (Jie, Jiangli, Jieming, Lijun, & Wei, 2014). Todos estos son eventos fisiopatológicos que alteran la vascularización de las arterias coronarias, agravando así la coronariopatía.

A diferencia de otros estudios; como el de Quershi y colaboradores, en el que se relaciona los niveles de ácido úrico con el IAM (Qureshi, Hameed, & Noeman, 2013), esta investigación relaciona la severidad de la Enfermedad Coronaria con los niveles de ácido úrico en el contexto de las diferentes enfermedades cardiovasculares como: angina estable e inestable, IAM, valvulopatías, miocardiopatías e insuficiencia cardiaca.

Por otra parte, se observó que la relación obtenida fue independiente del cuadro clínico del paciente, la edad y la presencia o no de enfermedad hipertensiva. Al usar las pruebas estadísticas de Levene y Anova se obtuvo de manera significativa que los niveles séricos de ácido úrico no diferían entre los grupos. Así, se considera que estos parámetros no fueron variables de confusión, es decir, no influyen en los resultados obtenidos.

Estos resultados fueron contrarios a los observados en otros estudios clínicos como el de Conen y colaboradores, estudio en el que se encuentra variación de los niveles de ácido úrico entre las diferentes variables como diabetes, hipertensión y dislipidemia (Conen, y otros,

2004). También, en el estudio de Perlestein y colaboradores se encuentra que ciertos elementos del síndrome metabólico como la diabetes, hipertensión y dislipidemia, se asocian con los niveles séricos de ácido úrico. (Perlestein, Gumiwniak, Williams, Sparrow, Vokonas, & Gaziano, 2006)

No obstante, una de las variables que debe de ser estudiada con mayor profundidad es el género, debido a que de acuerdo a otros estudios como el de Strasak y colaboradores existe una relación más fuerte entre los niveles séricos de ácido úrico y la enfermedad coronaria en las mujeres (Strasak, Kelleher, Brant, Rapp, Rutmann, & Concin, 2008). En este estudio no se pudo demostrar esta teoría porque el género femenino representó un pequeño porcentaje de la población estudiada (18,2%) y, al contrario, no se encontró variación entre el género masculino y femenino al valorar la relación entre los niveles séricos de ácido úrico y la severidad de la enfermedad coronaria.

Finalmente, ciertas variables de confusión formaron parte de los criterios de exclusión. Algunas de estas variables fueron: Enfermedad Renal Crónica, Enfermedad Hepática y uso de diuréticos. Las variables anteriormente citadas alteran sin duda alguna los niveles séricos de ácido úrico. Además, no se incluyeron pacientes con diagnóstico previo de IAM ni pacientes sometidos a arteriografía previamente debido a que probablemente estos pacientes se hayan sometido a revascularización coronaria terapéutica.

## **5. CAPÍTULO V: PROPUESTA DE MEJORAMIENTO DE LA SITUACIÓN PRÁCTICA**

### **5.1 Conclusiones**

El presente trabajo de investigación se ha dedicado al estudio de la relación de los niveles séricos de ácido úrico y la severidad de la Enfermedad Coronaria. Para el estudio se han utilizado exámenes de laboratorio presentados como cuantiles de ácido úrico, y, para la evaluación de la severidad de la Coronariopatía se ha empleado una escala arteriográfica simple, aceptada por la Escuela de Cardiología Intervencionista.

En el desarrollo de esta investigación, se han conseguido los objetivos inicialmente planteados en cuanto a:

- Determinar los valores séricos de ácido úrico en pacientes con Enfermedad Coronaria.
- Establecer el grado de severidad de la Enfermedad Coronaria a partir de Angiografía Coronaria.
- Relacionar los niveles séricos de ácido úrico y la severidad de la Enfermedad Coronaria.

Primero, los niveles de ácido úrico fueron determinados en todos los pacientes que formaron parte del estudio. No existieron datos perdidos al tabular esta variable. Con respecto a la tabulación de la variable, ésta fue realizada de dos maneras: como variable de escala y como variable ordinal (por medio de cuantiles). De las dos formas se encontró una

relación significativa. Sin embargo, se tomó la variable de escala como parámetro por ser esta más práctica.

Además, a diferencia de otros estudios clínicos –incluidos metaanálisis- en esta investigación no existió variabilidad de los niveles de ácido úrico cuando se estudió cada variable de manera independiente. Esta varianza no significativa posiblemente sea consecuencia de la pequeña población estudiada.

Segundo, la severidad de la Enfermedad Coronaria fue determinada de una manera práctica estudiando las principales arterias del corazón por medio de la prueba diagnóstica más certera y específica actualmente: la arteriografía coronaria. Los resultados de la arteriografía fueron interpretados por un especialista en el área de Hemodinamia. Con respecto a este punto, no existió sesgo puesto que el cardiólogo intervencionista no conocía los niveles séricos de ácido úrico de los pacientes ni la población a estudiar.

Tercero, los niveles séricos de ácido úrico fueron relacionados con la severidad de la Enfermedad Coronaria. Estas variables fueron presentadas como ordinales y se estudiaron por medio de pruebas estadísticas las cuales arrojaron resultados significativos en cuanto a la relación.

Por otro lado, en el trabajo se encuentran ciertas limitaciones y fortalezas. Entre las limitaciones potenciales se encuentran: la pequeña población estudiada (77 pacientes); las diferencias significativas entre las variables, por ejemplo, las variables del género e hipertensión, encontrándose mayor porcentaje de pacientes masculinos e hipertensos; la medición del ácido úrico en una sola muestra, existiendo de acuerdo a diversos trabajos consultados una pequeña variación en los niveles de

ácido úrico al medirse en repetidas ocasiones; y, el no seguimiento de los pacientes estudiados, con futuras arteriografías coronarias a realizarse.

No obstante, el trabajo presenta también importantes fortalezas. Entre sus fortalezas se encuentran: uso de un solo instrumento de medición para las variables ácido úrico y severidad de la Enfermedad Coronaria; mediciones de variables de laboratorio en ayuno, evitándose así posibles alteraciones con la alimentación; estudio de la población en su totalidad sin datos perdidos; estratificación de la severidad de la Enfermedad Coronaria por medio de un especialista en el campo, cardiólogo intervencionista; y, tabulación y análisis estadístico de los datos por personal con experiencia.

En conclusión, en este trabajo de investigación se ha encontrado una relación directa entre los niveles séricos de ácido úrico y la severidad de la Enfermedad Coronaria. Esta relación es independiente del cuadro clínico, comorbilidades asociadas, características demográficas y hábitos del paciente. Así, considerando que la Enfermedad Coronaria es hoy en día la principal causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, el ácido úrico, como parámetro de laboratorio práctico y económico, puede ser valorado como un dato relacionado a la severidad de la coronariopatía. También, se puede considerar una disminución en los valores séricos de ácido úrico en pacientes con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, ya sea por medio de medicamentos uricosúricos o dieta baja en purinas.

## **5.2 Recomendaciones**

A partir de las limitaciones, fortalezas y resultados de este trabajo, se realizan las siguientes recomendaciones:

- Extender los estudios expuestos incluyendo una mayor cantidad de pacientes por un tiempo más prolongado.
- Proponer un modelo de investigación que estudie a pacientes no hipertensos, debido a que en esta investigación los pacientes hipertensos correspondían a un pequeño porcentaje; considerando que en la literatura médica diversos trabajos demuestran una relación estrecha entre los niveles de ácido úrico y la enfermedad hipertensiva.
- Pasar el tipo de investigación de descriptiva a predictiva, generando un modelo que permita establecer al ácido úrico como un predictor de severidad coronaria.

## Bibliografía

- Alcaíno, H., Greig, D., Castro, P., Verdejo, H., Mellado, R., & García, L. (2011). Ácido úrico: una molécula con acciones paradójicas en la insuficiencia cardiaca. *Revista Médica de Chile* , 505-515.
- Ambrosio, G., Teixeira, F., & Schor, N. (2012). Uric Acid and Renal Function. *Hypertension* , 58-71.
- Anker, S., Doehner, W., & Sharma, R. (2011). Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional and hemodynamic staging. *Circulation* , 1991-1997.
- Arnau, M., Rueda, J., Martínez, L., Osa, A., Almenar, L., Morillas, P., y otros. (2002). Valor pronóstico del fibrinógeno en pacientes ingresados con sospecha de angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q. *Revista Española de Cardiología* , 622-633.
- Bejarano, J., Ferrín, A., & Moreno, R. (Junio de 2010). *Universidad Católica de Santiago de Guayaquil*. Recuperado el 23 de Septiembre de 2014, de [www.ucsg.edu.ec](http://www.ucsg.edu.ec)
- Bos, M., Koudstaal, P., Hofman, A., Witteman, J., & Breteler, M. (2006). Uric Acid Is a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke: The Rotterdam Study. *Stroke* , 1503-1507.
- Brand, F., Mcgee, D., Kannel, W., Stokes, J., & Castelli, W. (1985). Hyperuricemia as a Risk Factor of Coronary Heart Disease: The Framingham Study. *American Journal of Epidemiology* , 11-18.
- Brodov, Y., Chouraqui, P., Goldenberg, I., Boyko, V., & Mandelzweig, L. (2010). Serum uric acid for risk stratification of patients with coronary artery disease. *Cardiology* , 300-305.

- Castillo, I., Armas, N., Dueñas, A., González, O., Arocha, C., & Castillo, A. (2010). Riesgo cardiovascular según tablas de la OMS. el estudio Framingham y la razón apolipoproteína B/ Apolipoproteína A1. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* , 479-488.
- Castillo, J., Torello, J., Jiménez, M., & Merino, N. (2009). *Terapéutica cardiovascular*. Sevilla: Porvenir.
- Cebollada, J., & Gimeno, J. (2012). Ácido úrico como factor de riesgo cardiovascular. *Hipertensión y Riesgo Vascular* , 36-43.
- Clement, J., Ngowe, M., Shey, D., Longdoh, A., Waldim, Y., & Nijmoh, L. (2014). The Relationship between uric acid and Hypertension in adults in Fako Division, SW Region Cameroon. *Journal of Nutrition and Food Sciences* , 2-8.
- Conen, D., Wietlisbach, V., Bovet, P., Shamlaye, C., Riesen, W., Paccaud, F., y otros. (2004). Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health* .
- Culleton, B., Larson, M., Kannel, W., & Levy, D. (2009). Serum uric acid and risk of cardiovascular disease and mortality: The Framingham Study. *Annals of Internal Medicine* , 7-13.
- Estrada, C., & Vargas, S. (2012). Enfermedad Arterial Coronaria e indicaciones para revascularización coronaria. *Cardiología* , 551-557.
- Feig, D., Kang, D., & Johnson, R. (2008). Ácido úrico y riesgo cardiovascular. *New England Journal of Medicine* , 1811-1821.
- Ford, E., & Caspersen, C. (2012). Sedentary behaviour and cardiovascular disease: a review of prospective studies. *The International Journal of Epidemiology* , 1353-1355.

Gertler, M., Driskell, M., Bland, E., Garn, S., Learman, J., Levine, S., y otros. (1951). Clinical aspects of coronary heart disease; an analysis of 100 cases in patients 23 to 40 years of age with myocardial infarction. *Journal of American Medical Association* , 129-195.

Gertler, M., Driskell, M., Bland, E., S, G., Learman, J., Levine, S., y otros. (1951). Clinical aspects of coronary heart disease; an analysis of 100 cases in patients 23 to 40 years of age with myocardial infarction. *Journal of The American Medical Association* , 129-195.

Goday, A., Real, J., & Rubies, J. (2013). Hiperglicemia y riesgo cardiovascular en la diabetes. *Sociedad Española de Diabetes* , 81-101.

Goldenberg, G., & Kornowski, R. (5 de Junio de 2013). *Medscape*. Recuperado el 2 de Febrero de 2015, de [www.medscape.com](http://www.medscape.com)

Jie, Y., Jiangli, H., Jieming, M., Lijun, G., & Wei, G. (2014). Association between serum uric acid level and the severity of coronary artery disease in patients with obstructive coronary artery disease . *Chinese Medical Journal* , 1039-1045.

Jiménez, C., Ricardo, A., López, J., & Barranco, J. (2003). Nivel de conocimiento sobre el ácido úrico en médicos, enfermeras y estudiantes de diferentes centros de salud y universidades de Santo Domingo. *Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal* , 525-532.

Johnson, R., Rivard, C., Nakagawa, T., & Sautin, Y. (2011). Uric acid: more to learn, more experiments to do. *American Journal of Hypertension* , 952-954.

Jonhson, R., Kivlighn, S., Kim, Y., Suga, S., & Fogo, A. (1999). Reappraisal of the pathogenesis and consequences of

hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease and renal disease. *American Journal of Kidney Diseases* , 225-234.

Kanbay, M., Segal, M., Afsar, B., & Rodriguez, B. (2013). The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart* , 759-766.

Kanellis, J., & Johnson, R. (2003). Elevated uric acid and ischemic stroke: accumulating evidence that it is injurious and not neuroprotective. *Stroke* , 1956-1958.

Kim, S., Guevara, J., & Kim, K. (2010). Hyperuricemia and coronary heart disease: a systemic review and meta-analysis. *Arthritis Care Research* , 170-180.

Kivity, S., Kopel, E., Maor, E., & Sidi, Y. (2013). Association of serum uric acid and cardiovascular disease in healthy adults. *The American Journal of Cardiology* , 1146-1151.

Koenig, W., & Meisinger, C. (2007). Uric Acid, Type 2 Diabetes, and Cardiovascular Diseases: Fueling the Common Soil Hypothesis? *Clinical Chemistry* , 231-233.

Krishnan, E., Baker, J., Furst, D., & Schumacher, H. (2006). Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheumatology* , 2688-2696.

Manzur, F., Alvear, C., & Alayón, A. (2012). Papel de la Proteína C Reactiva en las Enfermedades Cardiovasculares. *Revista Colombiana de Cardiología* , 273-278.

Meisinger, C., Koenig, W., Baumert, J., & Doring, A. (2008). Uric Acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the

general population: The MONICA/KORA cohort study. *Arteriosclerosis* , 1186-1192.

Mercado, L. (2013). Evaluación funcional vs anatómicas de lesiones coronarias. (págs. 1-45). Cochabamba: Centro Médico Quirúrgico Boliviano-Belga.

Miranda, H., Castro, G., Verdejo, P., Chiong, M., & Díaz, G. (2011). Oxidative stress and inflammation in heart failure: mechanism of damage and therapeutic alternatives. *Revista Médica de Chile* , 1056-1063.

Molina, P., Beltrán, S., Ávila, A., Escudero, V., Górriz, J., Alcoy, E., y otros. (2011). ¿Es el ácido úrico un factor de riesgo cardiovascular?, ¿Cuál es su implicación en la progresión de la enfermedad renal crónica? *Nefrología Suplemento Extraordinario* , 131-139.

Organización Mundial de la Salud. (Marzo de 2013). *Organización Mundial de la Salud*. Recuperado el 2 de Mayo de 2015, de [www.who.int](http://www.who.int)

Perlestein, T., Gumiwniak, O., Williams, G., Sparrow, D., Vokonas, P., & Gaziano, M. (2006). Uric Acid and the Development of Hypertension. *Hypertension* , 1031-1036.

Prado, E., & Burini, R. (2012). High Plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetology and Metabolic Syndrome* , 1-7.

Qureshi, A., Hameed, S., & Noeman, A. (2013). Relationship of serum acid level and angiographic severity of coronary artery disease in male patients with acute coronary syndrome. *Pak J Med Sci* , 1137-1141.

- Rojas, E., Estrada, G., & Estrada, M. (Junio de 2011). *Sociedad Colombiana de Cardiología*. Recuperado el 2 de Febrero de 2015, de [www.scc.org.co](http://www.scc.org.co)
- Rosa, F., Leal, E., & Uzcátegui, M. (2006). Ácido úrico: componente del riesgo cardiovascular en el Síndrome Metabólico. *VITAE* .
- Ruiz, G., Souki, A., Martínez, S., Cano, C., Vargas, M., & García, M. (2013). Ácido úrico: antioxidante o factor de riesgo cardiovascular: Dos caras de una misma moneda. *Síndrome Cardiometabólico* , 1-5.
- Sans, S. (Mayo de 2010). *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad*. Recuperado el 8 de Febrero de 2015, de [www.msssi.gob.es](http://www.msssi.gob.es)
- Sociedad Española de Cardiología. (2009). Tratamiento de la Hipertensión Arterial en situaciones especiales. *Hipertensión* , 58-69.
- Strasak, A., Kelleher, C., Brant, L., Rapp, K., Rutmann, E., & Concin, H. (2008). Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28.613 elderly women: A prospective 21-year-follow up study. *Internal Journal of Cardiology* , 232-239.
- Stuardo, F., & Navarro, J. (2003). Relación entre la ingestión de alcohol y desarrollo de la cardiopatía isquémica. *Revista Mexicana de Cardiología* , 134-137.
- Tonino, P., Fearon, W., B, D. B., & Oldroyd, K. (2010). Angiographic versus functional severity of coronary artery stenosis in the fame study: Fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *Journal American College of Cardiology* , 2816-2821.

Valenzuela, J. (2001). Hiperuricemia: Distintos Enfoques. *Reumatología* , 184-187.

World Health Organization. (2011). Cardiovascular diseases due to atherosclerosis. *Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control* , 1-54.

Young, S., Guevara, J., M, K., Choi, H., Heitjan, D., & Albert, D. (2010). Hyperuricemia and Coronary Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res* , 170-180.

## **ANEXOS**

## ANEXO 1: ENCUESTA PARA PACIENTES SOMETIDOS A CATETERISMO CARDÍACO.

Buenos días, estamos trabajando en un estudio cuyo objetivo principal es determinar la relación entre los niveles séricos de ácido úrico y la severidad de la Enfermedad Coronaria, quisiéramos pedir su ayuda para que conteste algunas preguntas que no tomarán mucho tiempo, sus respuestas serán confidenciales y anónimas.

Los resultados serán útiles para conocer temas importantes en nuestra profesión.

De antemano: Muchas gracias por su colaboración.

### CUESTIONARIO:

#### 1. HISTORIA CLÍNICA:

#### 2.- GENERO: (Marque con una X)

Masculino

Femenino

#### 3.- EDAD:

#### 4.- ¿Sufre de Diabetes Mellitus? (Marque con una X)

SI  NO

#### 5.- ¿Le han diagnosticado Hipertensión Arterial? (Marque con una X)

SI  NO

#### 6.- ¿Fuma o fumaba? (Marque con una X)

SI  NO

#### 7.- ¿Alguien de su familia sufre o sufría de Enfermedades Cardiovasculares? (Marque con una X)

SI  NO

#### 8.- ¿Ha presentado un Infarto Agudo de Miocardio (IAM)? (Marque con una X)

SI  NO

#### 9.- ¿Alguna vez ha presentado un Evento Cerebrovascular? (Marque con una X)

SI  NO

#### 10.- ¿Le han realizado antes un cateterismo cardiaco?

SI  NO

Luego de firmar el consentimiento informado, el investigador llenará la siguiente información de acuerdo a lo obtenido en su historial médico.

#### 11.- DISLIPIDEMIA

SI  NO

#### 12.- DIAGNÓSTICO:

## **ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA**

**Título del protocolo:** Relación entre niveles séricos de ácido úrico y la severidad de enfermedad coronaria en pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo

**Investigador principal:** María Gabriela Egas Izquierdo

**Sede donde se realizará el estudio:** Hospital Teodoro Maldonado Carbo- Guayaquil

**Nombre del paciente:**

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si desea participar o no, debe de conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso es conocido como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio, y si usted desea participar, se le pedirá que firme esta hoja de consentimiento.

### **1.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

A partir del siguiente estudio se conocerá la relación entre los niveles del ácido úrico en sangre y la severidad por medio de angiografía de la enfermedad coronaria. Al establecerse que existe una relación directa, el personal de la salud contará con nuevas opciones para el diagnóstico, estratificación y tratamiento de enfermedades que afectan a las arterias del corazón o coronarias.

### **2.- OBJETIVO DEL ESTUDIO**

A usted se le invita a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo principal analizar la relación entre los niveles de ácido úrico en sangre y la severidad de la enfermedad que afecta a las arterias del corazón.

### **3.- PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizará un cuestionario que está compuesto de algunas preguntas sobre sus hábitos y sus antecedentes patológicos personales y familiares. Estos datos serán luego tabulados de manera anónima. Le tomarán alrededor de cinco a siete minutos contestar el cuestionario.

Luego, se tomarán datos de laboratorio presentes en su historial médico. Los datos a tomar incluyen: niveles séricos de ácido úrico, triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL.

Finalmente, luego de realizado el estudio arteriográfico o cateterismo cardíaco –al cual es sometido independientemente de los objetivos de este estudio- se procederá a tomar los resultados informados por el médico especialista, presentes en su historia clínica.

### **4. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO**

No existen riesgos asociados con el estudio. El investigador se encargará únicamente de recopilar información presente en su historial médico, previo consentimiento informado.

Dentro de los criterios de exclusión del estudio no se consideran los posibles riesgos asociados con el cateterismo cardíaco, algunos de estos podrían ser:

- Lesión a la arteria coronaria
- Presión arterial baja
- Reacción alérgica al medio de contraste
- Accidente cerebrovascular
- Ataque cardíaco

## 6. ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

## 7. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación.

\_\_\_\_\_

Firma del participante o representante

\_\_\_\_\_

Fecha

### **Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_

Firma del investigador

\_\_\_\_\_

Fecha

### ANEXO 3: ELEMENTOS ORGANIZATIVOS Y ADMINISTRATIVOS

#### Cronograma de Actividades

MESES/ semanas

Actividades	MES 1				MES 2				MES 3			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Presentación de anteproyecto	X	X	X	X								
Determinación de población de estudio			X	x								
Recolección de datos					x	X	X	x	x	X	X	X

Actividades	MES 4				MES 5				MES 6			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Recolección de datos	X	X	X	X	x	x	x	x	x	x	x	x

Actividades	MES 7				MES 8			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Análisis estadístico	x	X	X	X	x			
Resultados y conclusiones					X	X		
Sustentación del trabajo de titulación							X	

*PRESUPUESTO Y RECURSOS NECESARIOS EN EL DESARROLLO DEL TRABAJO DE TITULACIÓN*

<b>RECURSOS HUMANOS: Personas que colaborarán en el desarrollo del trabajo de titulación</b>				
<b>NOMBRES</b>	<b>HORAS/SEMANA</b>	<b>COSTO/HORA</b>	<b>COSTO/MES</b>	<b>COSTO TOTAL</b>
<b>TUTOR</b>				
Geovanny Alvarado	2	-----	-----	-----
<b>ESTUDIANTE</b>				
María Gabriela Egas Izquierdo	5	-----	-----	-----
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>-----</b>	<b>-----</b>	<b>-----</b>

<b>MATERIALES Y MÉTODOS: Implementos varios para la recolección de datos</b>		
<b>MATERIALES Y SUMINISTROS</b>	<b>CANTIDAD</b>	<b>TOTAL</b>
Copias "Consentimiento informado"	200	\$10.00
Copias "Cuestionario"	100	\$5.00
<b>Total</b>	<b>300</b>	<b>\$15.00</b>

---

Geovanny Alvarado Villa

Tutor