

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE MEDICINA HUMANA



“HIPERURICEMIA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA”

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORA :

Zavaleta Castillo Sandra Katherine

ASESOR :

Dr. Segura Plasencia Niler

CO - ASESOR :

Dr. Mario Cesar Zubiato Talledo

Dra. Zavaleta Castillo Silvia Elena

TRUJILLO – PERÚ

2018

A Dios por protegerme durante
Todo mi camino y darme fuerzas
Para superar obstáculos y
Dificultades a lo largo de toda mi
Vida.

A mis padres y hermanas
Personas que hicieron todo para que
Pudiera lograr mis sueños.

Resumen

Introducción: Estudios sugieren que el nivel de ácido úrico tendría un papel fundamental como un predictor potente y fiable de mortalidad en la insuficiencia cardiaca aguda

Objetivo: Demostrar que la hiperuricemia es un predictor de mortalidad intrahospitalaria en insuficiencia cardiaca aguda.

Material y métodos: se incluyó a 75 pacientes tomados de un registro de insuficiencia cardiaca aguda ingresados desde enero a mayo del 2017 en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins que cumplieron con los criterios de selección. Posteriormente se solicitó las historias clínicas de los pacientes seleccionados. Se separó en dos grupos, con hiperuricemia ($>7\text{mg/dl}$) y sin hiperuricemia ($<7\text{mg/dl}$) según el nivel de ácido úrico al ingreso registrado en las historias clínicas, posteriormente se les realizó seguimiento intrahospitalario para determinar la mortalidad intrahospitalaria. Se tomaron en cuenta las siguientes características sexo, edad, uso de diuréticos, factores desencadenantes, comorbilidades previas, forma de presentación, NYHA al ingreso e índice de comorbilidad de Charlson. La asociación independiente de la hiperuricemia con todas las causas de mortalidad se analizó mediante un modelo de regresión logística.

Resultados: Se identificaron 9 defunciones intrahospitalarias, el grupo con hiperuricemia presentó mayor tasa de mortalidad (21.6 vs 2.6%; $p<0.011$), además fue un predictor significativo de mortalidad en el análisis univariado (RR: 8.21; IC95%, 1,08-62,49; $p<0.011$). Se creó un modelo de regresión logística para los factores hiperuricemia (RR: 2.246, IC 95%: 1.059-84.378, $p = 0.044$) y diabetes mellitus tipo 2 (OR: 1.929, IC del 95%: 1.416-33.454; $p = 0.017$) que fueron estadísticamente significativos en el análisis univariado, mostrando que la presencia de ambos incrementa 44% el riesgo de mortalidad intrahospitalaria.

Conclusiones: La hiperuricemia es un predictor de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda.

Palabras clave: *hiperuricemia, mortalidad, insuficiencia cardiaca*

ABSTRACT

Background: Studies suggest that the level of uric acid would have a fundamental role as a powerful and reliable predictor of mortality in acute heart failure.

Objective: To demonstrate that the hyperuricemia is a predictor of in-hospital mortality in acute heart failure.

Material and Methods: We included 75 patients taken from a registry of acute heart failure admitted from January to May 2017 at the Edgardo Rebagliati Martins Hospital who met the selection criteria. Subsequently, the clinical histories of the selected patients were requested. They were later separated into two groups, with hyperuricemia ($>7\text{mg/dl}$) and without hyperuricemia ($<7\text{mg/dl}$) according to the level of uric acid to the income recorded in the medical records. Summary. Took into account the following features sex, age, use of diuretics, triggering factors, co-morbidities, form of presentation, NYHA functional class and Charlson comorbidity index. The independent association of hyperuricemia with all causes of mortality was analyzed using a logistic regression model.

Results: We identified 9 deaths in hospitalization, patients with hyperuricaemia had a higher mortality rate (21.6 vs 2.6%; $p<0,011$), he was also a significant predictor of mortality in the univariate analysis (RR: 8.21; 95% CI, 1,08-62,49; $p<0,011$). A logistic regression model for the factors hyperuricemia (RR: 2,246, 95% CI: 1.059-84.378, $p = 0,044$) and diabetes mellitus type 2 (OR: 1,929, 95% CI: 1.416-33.454, $p = 0,017$) statistically significant in the univariate analysis, showing that the presence of both 44% increases the risk of mortality.

Conclusions: Hyperuricemia is a predictor of in-hospital mortality in patients with acute heart failure.

Key Words: *hyperuricemia, mortality, heart failure*

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	
1.1 Marco Teórico.....	6
1.2 Antecedentes.....	8
1.3 Justificación.....	12
1.4 Problema.....	12
1.5 Hipótesis: Nula y Alterna.....	13
1.6 Objetivos: General y Específicos.....	13
II. MATERIAL Y MÉTODO:	
2.1 Población de estudio.....	14
2.2 Criterios de Selección: Inclusión y Exclusión.....	14
2.3 Muestra: Unidad de Análisis, Muestreo y Fórmula para el tamaño de la muestra.....	14
2.4 Diseño del estudio.....	15
2.5 Variables y Operacionalización de Variables.....	16
2.6 Procedimiento.....	18
2.7 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	19
2.8 Procesamiento y análisis estadístico.....	20
2.9 Consideraciones éticas.....	21
III. RESULTADOS	22
IV. DISCUSIÓN	30
V. CONCLUSIONES	35
VI. RECOMENDACIONES	36
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

I. INTRODUCCIÓN

1.1.Marco Teórico

La morbimortalidad en la insuficiencia cardiaca aguda (ICA) ha sufrido un incremento exponencial durante los últimos años, además del uso elevado de los recursos sanitarios (1,2). Hace algunos años se investigó sobre el papel del ácido úrico como factor de riesgo cardiovascular (3). Diversos estudios surgieron que más allá de ser un biomarcador plasmático el nivel de ácido úrico tendría un papel fundamental como predictor potente y fiable de mortalidad en la insuficiencia cardiaca aguda. (4)

En los países desarrollados aproximadamente 70 000 habitantes por año sufren de insuficiencia cardiaca aguda, Esta cifra aumenta junto con la edad, alcanzando el 10 % en mayores de 70 años y casi el 20% en mayores de 80 años (5,6). Su pronóstico es pobre con una tasa de mortalidad del 30 % a los 6 meses y más del 40% no sobreviven 18 meses desde el momento del diagnóstico. Además, la insuficiencia cardiaca está asociada con altas tasas de readmisión hospitalaria, aproximadamente un tercio de los pacientes son readmitidos dentro de los 12 meses del alta hospitalaria inicial. (7,8)

La ICA se caracteriza generalmente por congestión pulmonar, aunque en algunos pacientes la presentación clínica puede estar dominada por un gasto cardiaco reducido e hipoperfusión tisular. Múltiples comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares pueden precipitar la aparición de la ICA como el aumento de la postcarga secundaria a hipertensión sistémica o pulmonar; el aumento de la precarga debido a la sobrecarga de volumen o retención de líquidos; insuficiencia circulatoria similar a los estados de elevado gasto cardiaco, como infección, anemia o tirotoxicosis; falta de adherencia al tratamiento de la insuficiencia cardiaca y el uso de fármacos como antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa y tiazolidinedionas. La ICA grave puede llevar al fracaso multiorgánico. Los síntomas de insuficiencia cardiaca pueden agravarse por la presencia de comorbilidades no cardiovasculares, como enfermedad pulmonar obstructiva o enfermedad de órganos terminales, especialmente la disfunción renal. (11,12, 13)

Avances recientes han mostrado una fuerte asociación entre los niveles de ácido úrico (AU) en suero con la morbimortalidad en la insuficiencia cardiaca aguda. Parece ser que durante la hipoxia y apoptosis que sufre el miocardio insuficiente existe una mayor actividad de la xantino oxidasa que induce a la acumulación de precursores de ácido úrico

(hipoxantina y xantina) y producción de especies reactivas de oxígeno, provocando un círculo vicioso de daños. (14, 15)

Los seres humanos a diferencia de otros mamíferos están expuestos 50 veces más a concentraciones elevadas de AU en suero debido a la falta de urato oxidasa, una enzima hepática responsable de convertir el AU en alantoína, además, la reabsorción de ácido úrico en los túbulos proximales del riñón nos hace susceptibles a la hiperuricemia. (16) El AU es el punto final del metabolismo de los nucleótidos de purina, producido en el hígado por la degradación de compuestos de purina de la dieta o los sintetizados endógenamente a través de la reacción de la enzima xantina oxidasa; los niveles séricos normales de AU son 6,5 a 7 mg/dl en hombres y 6 a 6,5 en mujeres, esta diferencia puede estar influida por mayores niveles plasmáticos de estrógenos o mayor depuración renal de urato en las mujeres, además en la pre menopausia los niveles séricos de ácido úrico disminuyen alrededor de 1 mg / dL. Su eliminación se da principalmente por los riñones en un 67% y en el intestino en un 33%. La variabilidad en los niveles de AU en suero es multifactorial e influenciado por enfermedades, factores ambientales y factores genéticos. (17, 18, 19)

La xantina oxidoreductasa es un grupo de enzimas conformada por la xantina deshidrogenasa y la xantina oxidasa. La xantina oxidasa, generada por la proteólisis de la xantina deshidrogenasa, cataliza las dos etapas terminales de la degradación de purina (hipoxantina → xantina → AU) en los seres humanos. La xantina oxidasa dona fácilmente electrones al oxígeno molecular, produciendo de ese modo un radical superóxido; este producido por la xantina oxidasa o xantina deshidrogenasa, puede unirse al óxido nítrico para formar peroxinitrito, un potente radical oxidante. (20, 21)

Los niveles elevados AU se asocian con una reducción en los niveles de óxido nítrico con la consiguiente disfunción endotelial. (22, 23) El óxido nítrico normalmente es generado por el óxido nítrico sintasa, aunque la xantina oxidoreductasa también puede ser una fuente contributiva de óxido nítrico en condiciones de hipoxia. El óxido nítrico derivado del endotelio controla el tono vascular, evita la adhesión de los leucocitos, inhibe la agregación y adhesión de las plaquetas, y reduce la proliferación de la íntima; la reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico induce la disfunción endotelial y el estrés oxidativo, un mecanismo clave de riesgo vascular y la disfunción. (24, 25, 26)

La disfunción endotelial puede ser inducida por todos los factores de riesgo que activan diversos sistemas enzimáticos, tales como xantino oxidasa, NADPH oxidasa, óxido nítrico sintasa endotelial y de la cadena respiratoria mitocondrial, lo que favorece la generación de especies reactivas de oxígeno. En particular, la xantino oxidasa ha sido implicada como fuente de especies reactivas de oxígeno en el sistema vascular; (27, 28) que lleva a una mala distensibilidad arterial, aumento del estrés oxidativo, disfunción ventricular izquierda, finalizando en la insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, el seguimiento del aumento de radicales libres de oxígeno mediante los niveles de AU sérico proporcionarían datos de pronóstico de la insuficiencia cardíaca. (29, 30, 31)

Los niveles elevados de ácido úrico son comunes en pacientes con insuficiencia cardíaca preexistente y se asocian a un peor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y crónica. (32, 33) Una variedad de estudios han evaluado el valor predictivo de AU sérico en pacientes con daño cardiovascular donde pretenden demostrar que no solo es un potente predictor de mortalidad sino también un criterio de hospitalización.

1.2. Antecedentes:

Huang WM ³⁶, et al, en el 2016 en Taiwán realizaron un estudio con la finalidad de investigar sobre determinantes e impacto pronóstico de la Hiperuricemia en la Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca Aguda; se incluyeron a 2663 participantes extraídos de un registro administrativo intramural del Hospital General de Veteranos de Taipéi. Se les midió ácido úrico en ayuno, en la mañana siguiente después de la admisión, de estos 794 pacientes murieron durante el seguimiento. Los pacientes que murieron tuvieron mayor edad, presentaron menor hemoglobina, y menor tasa de filtración glomerular estimada, mayor presión sistólica de la arteria pulmonar, mayores niveles de NT-proBNP y de ácido úrico. El ácido úrico fue un predictor significativo de mortalidad en el análisis univariante (HR 1,18; IC del 95%: 1,11-1,26; $p < 0.001$) y en modelos multivariados de Cox (HR: 1,15; IC del 95%: 1,02-1,29; $p < 0.05$). El análisis de supervivencia mostró un riesgo creciente de muerte a lo largo de la distribución de cuartiles del nivel de ácido úrico. Dada la función renal, el rendimiento cardíaco y la perfusión renal como determinantes principales de la hiperuricemia, el impacto pronóstico del nivel de ácido úrico disminuyó a medida que la función renal empeoró.

Okazaki H ³⁷, et al, en el 2016 en Japón estudiaron el impacto pronóstico del ácido úrico en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda severamente descompensada; se incluyó en este estudio 889 pacientes que fueron admitidos a la UCI en el hospital de Nippon Medical School Chiba Hokusoh entre enero de 2000 y diciembre de 2014 con insuficiencia cardíaca de nueva aparición o descompensación de la insuficiencia cardíaca crónica. Los pacientes fueron asignados a un grupo de AU bajo (AU = 7,0 mg / dl, n = 495) o un grupo de AU alto (AU > 7,0 mg / dl, n = 394) según su nivel de AU sérico al ingreso. Una curva de Kaplan-Meier mostró que la tasa de supervivencia del grupo de AU bajo fue significativamente mayor que la del grupo AU alto. Un modelo multivariado de regresión de Cox identificó que un alto nivel de AU (HR: 1.192, IC del 95% 1.112-1.277; p<0.001) fue un predictor independiente de la mortalidad a los 180 días. Un modelo multivariado de regresión logística para un alto nivel sérico de UA al ingreso indicó que la enfermedad renal crónica (OR: 2.030, IC 95%: 1.298-3.176, p = 0.002) y la administración de diuréticos de asa antes de la admisión (OR: 1.556, IC del 95%: 1,010-2,397, p = 0,045) fueron factores independientes. El pronóstico, incluyendo la muerte por todas las causas y los eventos de IC, fue significativamente más pobre entre los pacientes que tenían un alto nivel de UA que había utilizado previamente diuréticos de asa y entre los pacientes con enfermedad renal crónica con un alto nivel de AU que entre otros pacientes.

Franco J ³⁸, Et al, en el 2016 en España evaluaron de forma retrospectiva, a corto y largo plazo, el papel pronóstico de la hiperuricemia en insuficiencia cardíaca aguda; se incluyeron 244 pacientes, 128 mujeres (52,5%) y 116 varones, con una media de edad de 75 ± 10 años, que ingresaron al servicio de medicina interna por insuficiencia cardíaca aguda descompensada, tanto de novo como crónica agudizada (según los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología) y una comorbilidad media moderada (2,6 del índice de Charlson). Se comparó a los pacientes con IC aguda e hiperuricemia al ingreso con los que presentaron cifras de AU normales, y se excluyó a los pacientes con enfermedad terminal en tratamiento paliativo.

La medición de AU se realizó en las primeras 48 h de la asistencia en urgencias; se consideró hiperuricemia una concentración plasmática > 8 mg/dl en varones y > 7 mg/dl en mujeres. Durante el ingreso fallecieron 27 pacientes (11,1%) y durante el año de seguimiento murieron 28 pacientes, con una tasa de mortalidad acumulada a los 12 meses del 22,4%. La mortalidad durante el ingreso no mostró diferencias entre los

grupos de pacientes con insuficiencia cardiaca aguda con y sin hiperuricemia (13,2 frente al 6,5%; $p = 0,780$); sin embargo, la mortalidad al año de seguimiento resulto significativamente más alta entre los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda e hiperuricemia (el 26,9 frente al 13,0%; $p = 0,015$).

Tras el análisis de regresión de Cox, los valores de AU altos mantuvieron su asociación con la mortalidad al año (HR= 1,091; IC 95%, 1,018-1,169; $p < 0,05$), junto con un efecto protector de un mejor índice de Barthel al ingreso (HR = 0,979; IC95%, 0,969-0,989; $p < 0,05$). La hiperuricemia, por lo tanto, es un hallazgo frecuente en nuestros pacientes que requieren ingreso hospitalario por IC aguda, aunque probablemente su explicación sea multifactorial, ya sea debido al tratamiento diurético recibido, su frecuente asociación con la disfunción renal o la sobreexpresión de la xantina oxidasa mediada por el estado pro inflamatorio.

Además, **Málek F**³⁹, et al, En el 2012 en República Checa investigaron sobre la relación entre el ácido úrico, la terapia con alopurinol y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda de un registro de base de datos. El estudio incluyó a 1255 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica descompensada aguda, insuficiencia cardiaca de novo o shock cardiogénico, entre septiembre de 2006 y octubre de 2009 que tenían información sobre la concentración de AU sérico disponible el día del ingreso. La edad media de los pacientes fue de 73,4 años, la población femenina fue 43%, la estancia hospitalaria media fue de 8 días y para la mortalidad a largo plazo se siguió utilizando la base de datos centralizada del Ministerio de Salud de la República Checa.

Se analizó por separado y se comparó un grupo de pacientes tratados con alopurinol antes de la admisión ($n = 989$), un grupo de sujetos no tratados con alopurinol antes de la admisión ($n = 266$), un grupo de pacientes tratados con alopurinol al alta hospitalaria ($n = 814$), y un grupo de sujetos no tratados con alopurinol al alta ($n = 344$). La mediana de la concentración de AU de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda fue de 432 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (7.26 mg / dL), la mediana de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) fue de 49.0 mL / min y N-terminal pro-cerebro péptido natriurético nivel fue 5510 Pg / ml. Entre otras variables de laboratorio, la concentración de AU superior a 515 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (8,67 mg / dl) se asoció con un aumento de la mortalidad hospitalaria ($p < 0,001$), así como un eGFR menor de 30 mL / min ($p < 0,001$), Na 135 mmol / L o menos, y troponina positiva. La concentración de ácido úrico superior a 500 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (8,41 mg / dl) se

asoció con un aumento de la mortalidad a largo plazo ($p < 0,001$), seguido de eGFR menor de 30 ml / min ($p < 0,001$), Na 135 mmol / L o menos, y un nivel de hemoglobina inferior a 130 g / L ($p < .001$).

La tasa de supervivencia a 1 año de los pacientes dados de alta del hospital ($n = 1159$) fue del 75,6% y la de 2 años del 66,8%. La supervivencia de los pacientes tratados con alopurinol para la hiperuricemia fue significativamente menor en comparación con los sujetos no tratados (70,1 frente a 77,2 para la supervivencia a 1 año y 60,3 frente a 68,5 para la supervivencia a los 2 años)

Por último, **Alimonda AL**⁴⁰, et al, en el año 2009 en España, realizaron un estudio con el objetivo de comprobar si la hiperuricemia en la insuficiencia cardíaca aguda tenía algún efecto predictor de mortalidad. Se estudió a una cohorte de 670 pacientes, consecutivamente admitidos en el departamento de cardiología por ICA desde el 1 de enero del 2003 al 1 de enero del 2006, de los cuales se analizaron 560 pacientes, con edad media de 73 ± 10 años; el 55,2% eran mujeres y 53,4% presentaban fracción de eyección preservada. El AU (mg / dl) se midió durante la hospitalización temprana. El estado de supervivencia del paciente fue seguido después del alta con una media de seguimiento de 330 días. La asociación independiente de nivel de AU con todas las causas de mortalidad se evaluó mediante el análisis de regresión de Cox. Durante el seguimiento se identificaron 165 (29,5%) muertes. Los pacientes con niveles de AU por encima del valor medio ($> 7,7$ mg / dl) presentaron mayores tasas de mortalidad (21,1 frente a 37,9%, $p < 0,001$) y más probabilidad de ser varones, presentar NYHA clase III / IV, índice de Charlson N2, derrame pleural radiológico, tratamiento previo con diuréticos, complejo QRS electrocardiográfico amplio y mayores dimensiones de la aurícula izquierda. También presentaron frecuencia cardíaca baja, presión arterial sistólica o diastólica disminuida y una tasa de filtración glomerular estimada. En el análisis multivariable, después de ajustar los factores pronósticos reconocidos y los factores de confusión potenciales, AU $> 7,7$ mg / dl o el aumento en 1 mg / dl de AU se asoció con un mayor riesgo de mortalidad (HR 1,45; IC 95% = 1,03-2,44; $p = 0,03$ y HR 1,08; IC 95% = 1,01 - 1,15; $p = 0,03$, respectivamente)

1.3.Justificación:

La presente investigación estuvo encaminada a corroborar si la hiperuricemia constituye un predictor de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. Actualmente

la insuficiencia cardiaca aguda es una enfermedad cuya incidencia va en aumento y se ha convertido en un importante problema de salud pública, tanto por su elevada morbimortalidad como por el alto coste sanitario que provoca. Existen varios factores para determinar el pronóstico de severidad de la insuficiencia cardiaca aguda, en los últimos años los niveles elevados de ácido úrico han tomado importancia como marcador independiente de enfermedades cardiovasculares, su papel importante en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca ha llevado a pensar si sería un blanco para la mejora de resultados clínicos de la enfermedad, además, es de fácil acceso independientemente del centro de salud en el que nos encontremos, así mismo se podría utilizar para prevención cardiovascular. Por otro lado, debido a la escasa referencia bibliográfica que relaciona nuestras variables en nuestro medio es meritorio realizar el presente estudio y poder medir el grado de relación entre la hiperuricemia y la insuficiencia cardiaca y ser una evidencia más para futuros estudios.

1.4.Problema.

La investigación involucro al Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, antiguo Hospital del Empleado, es un centro hospitalario peruano situado en Lima y administrado por EsSalud.

Esta institución tiene una categoría III-2. Actualmente atiende a más de 1.707.000 asegurados. Tiene 93 especialidades médicas, 1.600 camas y 115 consultorios externos. Para la investigación el área de interés es hospitalización de cardiología. El estudio se realizó con las historias clínicas de los pacientes que tuvieron diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda y que presentan dosaje de ácido úrico en el hospital en mención, que es de aproximadamente 500 casos por año

1.5. Hipótesis: Nula y Alterna

Ha: La hiperuricemia si es un predictor de mortalidad intrahospitalaria en insuficiencia cardiaca aguda.

Ho: La hiperuricemia no es un predictor de mortalidad intrahospitalaria en insuficiencia cardiaca aguda.

1.6.Objetivos: General y Específicos

Objetivo general

- Demostrar que la hiperuricemia es un predictor de mortalidad intrahospitalaria en insuficiencia cardiaca aguda.

Objetivos específicos

- Identificar la proporción de pacientes que mueren por insuficiencia cardiaca aguda con hiperuricemia en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo de Enero a Mayo del 2017.
- Identificar la proporción de pacientes que mueren por insuficiencia cardiaca aguda sin hiperuricemia en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo de Enero a Mayo del 2017.
- Comparar dichas proporciones entre pacientes con hiperuricemia y sin hiperuricemia en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo de Enero a Mayo del 2017.
- Describir los antecedentes clínicos y demográficos de la muestra seleccionada.

II. MATERIAL Y MÉTODO

2.1. Población de Estudio

Pacientes con insuficiencia cardiaca aguda atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Enero a Mayo del 2017 que cumplan con los criterios de selección.

2.2. Criterios de selección: Inclusión y Exclusión

Criterios de inclusión:

- Ambos sexos
- NYHA clase funcional III/IV
- Pacientes entre 35 y 80 años
- Pacientes ingresados al servicio de cardiología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo Enero-Mayo del 2017.

Criterios de exclusión:

- Con enfermedades neoplásicas.
- Cirrosis con Child-Pugh clase C
- Tratamiento farmacológico para hiperuricemia.

- Que usen ciclosporina
- Con gota
- Insuficiencia renal terminal o necesidad de una terapia de reemplazo renal (diálisis o ultrafiltración).

2.3. Muestra: Unidad de Análisis, Muestreo y Fórmula para el tamaño de la muestra.

Unidad de análisis: pacientes con insuficiencia cardíaca aguda que acuden al departamento de cardiología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

Unidad de muestreo: Historias clínicas de pacientes con insuficiencia cardíaca aguda que acuden al departamento de cardiología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

Tamaño muestral: con la finalidad de obtener una muestra adecuada se utilizó la fórmula para cohortes.

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{(1-P_1)/P_1 + (1-P_2)/P_2}{(\ln(1-\varepsilon))^2}$$

Dónde: $z_{1-\alpha/2} = 1.96$ P1: 0.36 RR= P1/P2 P1=RR x P2 P2=0.3

$$n = 1.96 \frac{(1 - 0.61)/ 0.61 + (1 - 0.2)/ 0.2}{(\ln (1 - 0.5))^2}$$

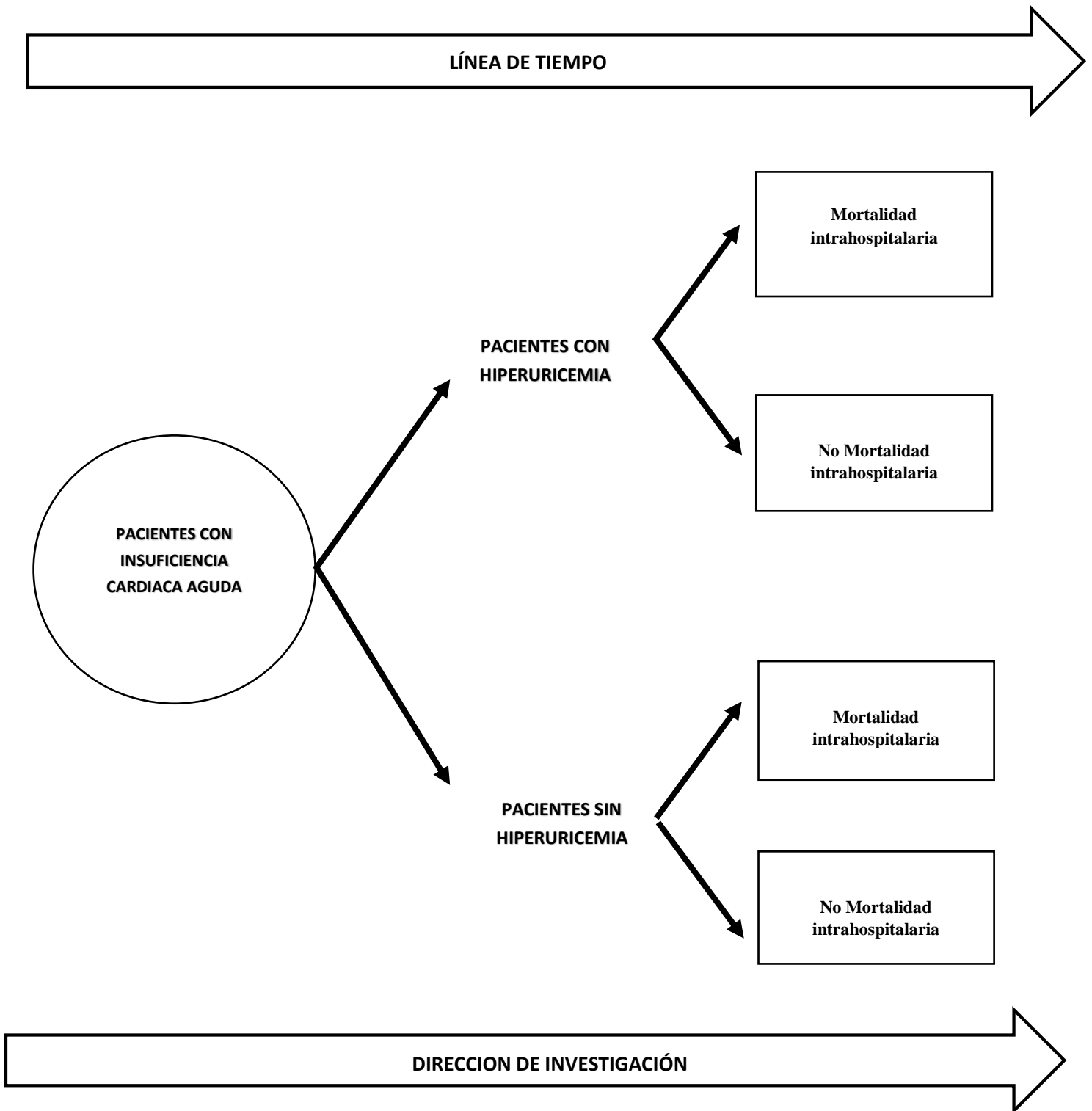
n = 33 , para cada grupo ³⁷

2.4. Diseño del estudio

Tipo de estudio.

El presente estudio corresponde a un diseño observacional, analítico, retrospectivo.

Diseño específico: Cohorte histórica



2.5. Variables y Operacionalización de Variables

	Variables	Tipo	Escala	Indicador	Índice
Dependiente	Mortalidad intrahospitalaria	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Murió No murió
Independiente	Hiperuricemia	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Presenta No presenta
Intervinientes	Edad	Cuantitativa	Intervalo	Historia clínica	45,..., 80 Años
	Sexo	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Masculino femenino
	Hipertensión Arterial	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Presenta No presenta
	Enfermedad coronaria	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Presenta No presenta
	Diabetes mellitus tipo II	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Presenta No presenta
	Fibrilación auricular	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Presenta No presenta
	Disfunción renal	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Presenta No presenta
	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Presenta No presenta
	Uso de Diuréticos	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	Si No
	Índice de Comorbilidad de Charlson	Cuantitativa	Intervalo	Historia Clínica	0,, 3 puntos

Definiciones operacionales

- **MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA :**
 - Registro del fallecimiento del paciente en la historia clínica durante el periodo de hospitalización.
- **HIPERURICEMIA:** se tomará el mayor valor (dentro de la primera semana de hospitalización).
 - AU sérico en hombres y mujeres >7 mg / dl
- **EDAD**
 - Datos de historia clínica que correspondan a pacientes entre 45 a 80 años
- **SEXO**
 - Según los datos de historia clínica que correspondan a masculino o femenino
- **HIPERTENSIÓN ARTERIAL**
 - Datos de historia clínica que correspondan a hipertensión arterial.
- **ENFERMEDAD CORONARIA**
 - Datos de historia clínica que correspondan a enfermedad coronaria
- **DIABETES MELLITUS TIPO 2**
 - Datos de historia clínica que correspondan a diabetes mellitus tipo 2
- **FIBRILACION AURICULAR**
 - Datos de historia clínica que correspondan a fibrilación auricular
- **DISFUNCIÓN RENAL**
 - Datos de historia clínica que correspondan a disfunción renal (< 60 mL/min/1.73 m²)
- **ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**
 - Datos de historia clínica que correspondan a enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- **USO DE DIURÉTICOS**
 - Datos en historia clínica de uso de diuréticos.
- **ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON**
 - Datos de historia clínica con criterios para índice de comorbilidad de Charlson. (a mayor puntuación mayor riesgo de muerte al año.)

0 - 1 puntos ausencia de comorbilidad

2 puntos comorbilidad baja

> 3 puntos comorbilidad alta

2.6. Procedimiento

Se procedió a pedir permiso al director del Hospital Edgardo Rebagliati Martins para poder llevar a cabo nuestra investigación (anexo 1).

Posteriormente se tomó a partir de un registro de insuficiencia cardiaca y de las historias clínicas los datos de ácido úrico en ayunas de los pacientes que ingresan al servicio de cardiología por insuficiencia cardiaca aguda durante la primera semana de estancia hospitalaria, tanto los de novo como crónica agudizada (según los criterios de la sociedad europea de cardiología) para clasificarlos en los grupos de expuestos y no expuestos y se registraron en la hoja de toma de recolección de datos la cual ha sido diseñada para tal fin (anexo 2), posteriormente se les realizó seguimiento intrahospitalario post registro del ácido úrico sérico en la hoja de toma de recolección de datos para determinar la mortalidad intrahospitalaria.

Los datos obtenidos desde la hoja de toma de datos fueron vaciados en una hoja del paquete SPSS 23.0 el cual permitió obtener la información en una forma resumida y ordenada para realizar el análisis respectivo.

2.5. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Hiperuricemia como predictor de mortalidad intrahospitalaria en insuficiencia cardiaca aguda.”

Edad: _____ años

Sexo: M () F ()

Insuficiencia Cardiaca Aguda: de Novo () Crónica Agudizada ()

MOTIVO DE CONSULTA: IMA () Crisis Hipertensiva () Arritmias () Infecciones () Falta de Adherencia al Tratamiento () Otros ()

FACTORES DE RIESGO Y COMORBILIDADES:

- Hiperuricemia $>7\text{mg/dl}$ presenta () no presenta ()
- Hipertensión Arterial presenta () no presenta ()
- Enfermedad coronaria presenta () no presenta ()
- Diabetes mellitus tipo II presenta () no presenta ()
- Fibrilación auricular presenta () no presenta ()
- Disfunción renal presenta () no presenta ()
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica presenta () no presenta ()
- NYHA al ingreso: III () IV ()
- Uso de Diuréticos si () no () Diurético:
- Índice de Comorbilidad de Charlson 1 () 2 () 3 ()

Morbilidad intrahospitalaria : SI () NO ()

2.6. Procesamiento y análisis estadístico

Estadística descriptiva

Para las variables cuantitativas se usaron medidas de tendencia central como media aritmética y desviación estándar.

Para las variables cualitativas se usó el cálculo de la frecuencia y porcentaje de los datos, y serán presentados en tablas según los objetivos.

Estadística analítica

Para la comparación de dos variables categóricas se usó la prueba de Chi cuadrado. Se aceptará la hipótesis de trabajo si el valor de p obtenido es menor de 0.05 ($p < 0.05$).

Estadígrafo:

Al tratarse de un estudio de cohorte histórica se usó la medida de asociación estadística denominada: Riesgo Relativo (RR), la cual indica la probabilidad de desarrollar la enfermedad, es decir, la incidencia de los expuestos sobre la incidencia de los no expuestos.

	Mueren	No mueren	Total
con hiperuricemia	a	b	a+b
sin hiperuricemia	c	d	c+d
Total	a+c	b+c	a+b+c+d

Incidencia en expuestos = $a / a+b$

Incidencia en no expuestos = $c / c+d$

$$RR = (a/a+b) / (c/c+d)$$

Los que se tienen hiperuricemia tienen... veces más riesgo de mortalidad intrahospitalaria durante un episodio de insuficiencia cardiaca aguda que los que no la presentaron.

Riesgo relativo >1: factor de riesgo

Riesgo relativo = 1: no hay asociación entre la presencia del factor y el evento.

Riesgo relativo < 1: factor protector.

2.7. Consideraciones éticas

El presente proyecto se realizó respetando los lineamientos éticos y morales que guían las investigaciones biomédicas según el código de ética y deontología del colegio médico y la ley general de salud.

El artículo 42 del código de ética y deontología del colegio médico nos indica que se debe respetar la normativa internacional y nacional que regula la investigación con seres humanos tales como la Declaración de Helsinki.

Por ello que se tomó el principio de privacidad y confidencialidad promulgado por la Declaración de Helsinki, porque no se utilizará o mostrará los nombres del paciente. Se consideró el principio de costos y beneficios, promulgado por el mismo ya que el objetivo de la investigación es encontrar un beneficio para la comunidad. Se tomó también el principio de derecho a la información veraz y completa, ya que las personas que lean la publicación tienen derecho a conocer los objetivos, métodos y todos los procedimientos que involucren nuestra investigación, y es nuestro deber ofrecerles toda la información que requieran.

Los datos recolectados que contengan información personal de los encuestados, serán de carácter confidencial y privado para disminuir el riesgo de cualquier daño que pudiera ocurrir al manipularse esta información, la misma a la que sólo tendrá acceso el personal investigador designado, cumpliendo con el principio de beneficencia.

Obtenida de la investigación independientemente de los resultados, sin incurrir en la falsificación ni plagio.

III. RESULTADOS

El estudio se realizó en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, se recolectaron los datos de los pacientes que ingresaron con diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda en el periodo de Enero a Mayo del 2017. Un total de 75 pacientes con insuficiencia cardiaca aguda cumplieron con los criterios de selección, los cuales se separaron en dos grupos; 37 pacientes con ácido úrico sérico elevado ($>7\text{mg/dl}$) y 38 pacientes con ácido úrico sérico no elevado ($<7\text{mg/dl}$).

En el grupo con mortalidad intrahospitalaria se registraron 6 pacientes (66.7%) del sexo femenino con una edad media de 67.6 ± 10.4 años, a diferencia del grupo que no presentó mortalidad intrahospitalaria donde 23 mujeres (34.8%) fueron registradas con una edad media de 68.1 ± 9.4 años. Ambas variables analizadas no tuvieron diferencia estadística entre ambos grupos. **(Tabla 1)**

Dentro de las enfermedades asociadas en los pacientes ingresados con insuficiencia cardiaca aguda el grupo con mortalidad intrahospitalaria presentó con más frecuencia, hipertensión arterial $n= 8$ (88.9%), diabetes mellitus $n= 6$ (66.7%) y fibrilación auricular $n= 4$ (44.4%); con menor frecuencia se encontró a la enfermedad coronaria y disfunción renal con 3 (33.3%) pacientes para cada grupo, no se identificó pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. A diferencia del grupo sin mortalidad intrahospitalaria donde la mayor parte de los pacientes presentaron hipertensión arterial $n= 38$ (57.6%), enfermedad coronaria $n=33$ (50%) y fibrilación auricular $n=20$ (30.3.7%), con menor frecuencia la diabetes mellitus tipo 2 y disfunción renal $n=14$ (21.2%) respectivamente; se identificó 4 (6.1%) pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Al analizar las variables solo se encontró diferencia estadística significativa para la diabetes mellitus tipo 2 ($p= 0,004$). **(Tabla 1)**

Cabe resaltar que en el grupo con mortalidad intrahospitalaria 6 (66.7%) pacientes se encontraron en clase funcional IV según la New York Heart Association (NYHA), además en la puntuación 1, 2 y ≥ 3 según el Índice de Comorbilidad de Charlson se registraron un total de 3 (33.3%), 4 (44.4%) y 2 (22.2%) pacientes respectivamente; a diferencia del grupo sin mortalidad intrahospitalaria donde 43 (65.2%) pacientes se encontraron en clase funcional III según la New York Heart Association, además en la puntuación 1, 2 y ≥ 3 según el Índice de Comorbilidad de Charlson se registraron un total

de 41 (62.1%), 17 (25.8%) y 8 (12.1%) pacientes respectivamente. No se encontró diferencias significativas entre ambos grupos. **(Tabla 1)**

Al analizar el uso de diuréticos encontramos que en el grupo que presentó mortalidad intrahospitalaria el diurético más empleado fue la furosemida n=3 (33.3%), seguido de espironolactona n=2 (22.2%) e hidroclorotiazida n=1(11.1%). En los pacientes que no presentaron mortalidad intrahospitalaria el diurético más usado también fue la furosemida n=23 (34.8%), seguido de la hidroclorotiazida n=5 (7.6%) y por último de la espironolactona n=4 (6.1%). Al analizar las variables no hubo diferencia estadística significativa entre ambos grupos. **(Tabla 1)**

En cuanto a la forma de presentación de la insuficiencia cardiaca aguda y los factores desencadenantes, en el grupo con mortalidad intrahospitalaria 6 (66.7%) pacientes fueron ingresados por insuficiencia cardiaca crónica agudizada y los factores desencadenantes más frecuentes fueron las arritmias y el infarto agudo de miocardio n=3 (33.3%) seguido de otras causas n=2 (22.2%) y por último infecciones n=3 (11.1%). A diferencia del grupo sin mortalidad intrahospitalaria donde 49 (74.2%) pacientes fueron ingresados por insuficiencia cardiaca crónica agudizada y los desencadenantes más frecuente fueron otras causas n= 25 (37.9%) seguida de las arritmias cardiacas n=18 (27.3%), infarto agudo de miocardio n=15 (22.7%), infecciones n=4 (6.1%) y por último crisis hipertensiva e incumplimiento del tratamiento con igual frecuencia n=2 (3%). Sin diferencias estadísticas en ambos grupos. **(Tabla 1)**

Al analizar si la hiperuricemia fue un predictor de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda encontramos que en el grupo donde se presentó mortalidad intrahospitalaria 8 (21.6%) pacientes tuvieron hiperuricemia a diferencia del grupo que no presentó mortalidad intrahospitalaria donde 29 (78.4%) pacientes presentaron hiperuricemia. Al analizar el riesgo relativo encontramos un valor de 8.21 (IC: 95%; 1.08-62.49; p= 0.011), lo cual representa que un paciente con insuficiencia cardiaca aguda e hiperuricemia incrementa 8.21 veces la probabilidad de mortalidad intrahospitalaria en comparación a un paciente con insuficiencia cardiaca aguda que no presenta hiperuricemia al ingreso. **(Figura 1 y Tabla 2)**

Al realizar el análisis multivariado de las variables intervinientes no encontramos significancia estadística en la predicción de mortalidad intrahospitalaria entre todas las variables. **(Tabla 3)**

Con el objetivo de analizar la relación entre la mortalidad intrahospitalaria y las variables hiperuricemia ($p=0.011$) y diabetes mellitus tipo 2 ($p=0.004$), que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariado, se construyó un modelo de regresión logística encontrando que en un paciente con insuficiencia cardíaca aguda que presenta diabetes mellitus tipo 2 e hiperuricemia al ingreso, tiene un 44% de probabilidad de mortalidad intrahospitalaria con significancia estadística. (**Ver tabla 5**)

TABLA 1: ANÁLISIS UNIVARIADO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LAS VARIABLES INTERVINIENTES Y MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO DE ENERO A MAYO DEL 2017.

Variables	Mortalidad				Total	p	
	Si		No				
	Frecuencia	%	Frecuencia	%			
Sexo	Femenino	6	66.7%	23	34.8%	29	0,066
	Masculino	3	33.3%	43	65.2%	46	
Hipertensión Arterial	Presenta	8	88.9%	38	57.6%	46	0,070
	No presenta	1	11.1%	28	42.4%	29	
Enfermedad coronaria	Presenta	3	33.3%	33	50.0%	36	0,348
	No presenta	6	66.7%	33	50.0%	39	
Diabetes Mellitus tipo II	Presenta	6	66.7%	14	21.2%	20	0,004
	No presenta	3	33.3%	52	78.8%	55	
Fibrilación auricular	Presenta	4	44.4%	20	30.3%	24	0,394
	No presenta	5	55.6%	46	69.7%	51	
Disfunción renal	Presenta	3	33.3%	14	21.2%	17	0,415
	No presenta	6	66.7%	52	78.8%	58	
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	Presenta	0	0.0%	4	6.1%	4	0,448
	No presenta	9	100.0%	62	93.9%	71	
Uso de Diuréticos	Espironolactona	2	22.2%	4	6.1%	6	0,355
	Furosemida	3	33.3%	23	34.8%	26	
	Hidroclorotiazida	1	11.1%	5	7.6%	6	
	Ninguno	3	33.3%	34	51.5%	37	
NYHA al ingreso	III	3	33.3%	43	65.2%	46	0,066
	IIV	6	66.7%	23	34.8%	29	
Índice de Comorbilidad de Charlson	1	3	33.3%	41	62.1%	44	0,258
	2	4	44.4%	17	25.8%	21	
	≥ 3	2	22.2%	8	12.1%	10	
Factores Desencadenantes	<u>Arritmias</u>	3	33.3%	18	27.3%	21	0,868
	<u>Crisis hipertensiva</u>	0	0.0%	2	3.0%	2	
	<u>Incumplimiento del tratamiento</u>	0	0.0%	2	3.0%	2	
	<u>Infecciones</u>	1	11.1%	4	6.1%	5	
	<u>Infarto agudo de miocardio</u>	3	33.3%	15	22.7%	18	
	<u>Otros</u>	2	22.2%	25	37.9%	27	
Forma de presentación de la insuficiencia cardíaca aguda	Crónica agudizada	6	66.7%	49	74.2%	55	0,630
	De novo	3	33.3%	17	25.8%	20	
Edad		Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media		0.258
		10.4	67.6	9.4	68.1		
Total		9	100.0%	66	100.0%		

BASE DE DATOS AD HOC

TABLA 2: ANÁLISIS DE LA HIPERURICEMIA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO DE ENERO A MAYO DEL 2017.

Hiperuricemia	Mortalidad				Total	Estadístico RR	Valor 8.216	Intervalo de confianza de 95 %		p 0.011
	Si		No					Inferior	Superior	
	Recuento	%	Recuento	%						
Presenta	8	21.60%	29	78.40%	37 (100%)					
No presenta	1	2.60%	37	97.40%	38 (100%)					
Total	9	12.00%	66	88.00%	75					

RR: 8,216 (1,08 - 62,49)

BASE DE DATOS AD HOC

FIJURA 1: FRECUENCIA DE MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA SEGÚN LA PRESENCIA O AUSENCIA DE HIPERURICEMIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO DE ENERO A MAYO DEL 2017.

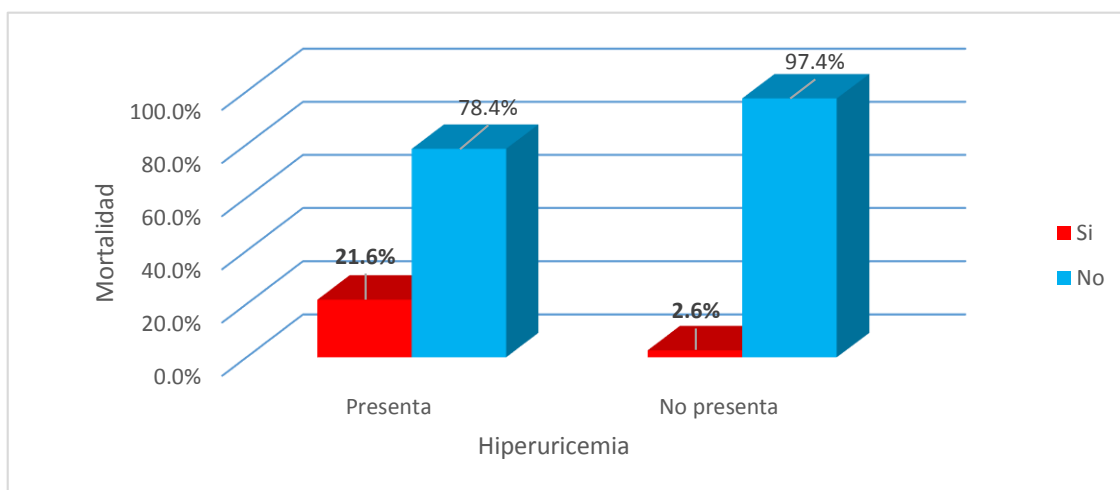


TABLA 4: ANÁLISIS MULTIVARIADO DE LA ASOCIACION ENTRE LAS VARIABLES INTERVINIENTES Y LA MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO DE ENERO A MAYO DEL 2017.

variables	B	Error estándar	Wald	gl	p
Hiperuricemia	87.497	8868.828	0.000	1	0.992
Sexo	15.754	9605.210	0.000	1	0.999
Hipertensión Arterial	135.542	10277.324	0.000	1	0.989
Enfermedad coronaria	-26.957	5575.579	0.000	1	0.996
Diabetes mellitus tipo II	170.610	16329.953	0.000	1	0.992
Fibrilación auricular	-46.066	3735.190	0.000	1	0.990
Disfunción renal	43.222	3154.720	0.000	1	0.989
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	-130.350	18969.435	0.000	1	0.995
Uso de diuréticos					
Ninguno			0.000	3	1.000
Espironolactona	-118.995	10996.940	0.000	1	0.991
Furosemida	21.876	21480.833	0.000	1	0.999
Hidroclorotiazida	-6.130	10962.903	0.000	1	1.000
NYHA al ingreso	-98.619	5430.004	0.000	1	0.986
Índice de Comorbilidad de Charlson					
≥ 3			0.000	2	1.000
1	65.535	20133.435	0.000	1	0.997
2	12.853	7470.887	0.000	1	0.999
Factores Desencadenantes					
Otros			0.000	5	1.000
Arritmias	7.472	33543.411	0.000	1	1.000
Crisis hipertensiva	52.775	10497.992	0.000	1	0.996
Incumplimiento del tratamiento	15.151	2813.469	0.000	1	0.996
Infecciones	6.117	26651.127	0.000	1	1.000
Infarto agudo de miocardio	89.970	11417.278	0.000	1	0.994
Insuficiencia cardiaca aguda	58.931	4410.402	0.000	1	0.989
Edad	0.950	261.159	0.000	1	0.997
Constante	-421.437	25502.907	0.000	1	0.987

BASE DE DATOS AD HOC

TABLA 5: ANALISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA ENTRE LA HIPERURICEMIA Y DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO DE ENERO A MAYO DEL 2017.

Factores	B	Error estándar	Wald	gl	p	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Hiperuricemia	2.246	1.117	4.044	1	0.044	9.451	1.059	84.378
Diabetes mellitus tipo II	1.929	0.807	5.718	1	0.017	6.883	1.416	33.454
Constante	-4.386	1.142	14.761	1	0	0.012		

Probabilidad de mortalidad intrahospitalaria presentando ambos factores : 0,4474

BASE DE DATOS AD HOC

IV. DISCUSIÓN

La Insuficiencia cardiaca aguda es una enfermedad grave y cada vez más frecuente con una alta tasa de ingresos hospitalarios. Su pronóstico es malo debido a que casi la mitad de los pacientes ingresados fallecen (41,42). Identificar factores asociados a un mayor riesgo de mortalidad permitirá una mejor conducta preventiva, diagnóstica y terapéutica favoreciendo su pronóstico. El nivel de ácido úrico sérico ha sido planteado como un posible predictor de mortalidad intrahospitalaria.(43–45)

Se ha evidenciado que el género más afectado en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda varía según la edad. En los grupos menores de 70 años, la prevalencia es mayor en varones, esta relación se invierte y el sexo femenino predomina a medida que la edad aumenta (46,47), lo que coincide con nuestro estudio donde el género con mayor frecuencia en el grupo con mortalidad intrahospitalaria fue el femenino (66.7%) con una edad media de 67.6 ± 10.4 años, similar al descrito por **Franco J**, et al, en España en el año 2016 donde encontraron que el género femenino también tuvo mayor frecuencia (52,5%), con una edad media de 75 ± 10 años, mayor a la de nuestro estudio. Por el contrario de lo descrito por **Okazaki H**, et al, en Japón en el año 2016 donde el género que presentó mayor frecuencia fue el masculino (76.1%) con una mediana de edad de 72 años. Esto puede ser debido a que en el estudio previo el tamaño de la muestra fue significativamente más amplio, además la mayoría de pacientes admitidos fueron del sexo masculino en comparación con nuestros datos.

Se ha evidenciado que el diagnóstico de diferentes comorbilidades en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda son factores de riesgo que influyen en el pronóstico. En nuestro estudio las comorbilidades asociadas a la insuficiencia cardiaca aguda más frecuentes en el grupo que presentaron mortalidad intrahospitalaria fueron la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2 (48); solo esta última mostró asociación con la mortalidad intrahospitalaria ($p=0,004$). Similar a lo obtenido por **Huang WM**, et al, en Taiwán en el año 2016, donde también encontraron mayor frecuencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, a diferencia de nuestro estudio no se encontró asociación entre ambos grupos. Diferente de lo publicado por **Okazaki H**, et al, en Japón en el año 2016 donde hallaron que la diabetes mellitus ocupó el tercer lugar en frecuencia por debajo del antecedente de tabaquismo y la hipertensión arterial, pero al igual que el estudio previo ninguna de estas comorbilidades presentaron asociación entre ambos grupos.

Los diuréticos de asa son una piedra angular de la terapia en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda (49), dato similar a lo encontrado en nuestro estudio, al analizar a los pacientes con mortalidad intrahospitalaria hallamos que el diurético más empleado antes de la hospitalización fue la furosemida (33.3%), semejante al descrito por **Franco J** ³⁸, et al, en España en el año 2016 donde demostraron que dentro de la medicación recibida los diuréticos de asa fueron los más empleados (82%). Así mismo de forma similar **Huang WM**, et al, en Taiwán en el año 2016 encontró que el 83.4% de pacientes recibieron diuréticos de asa. Los datos hallados fueron estadísticamente significativos entre ambos grupos excepto para nuestro estudio.

Se ha postulado que a mayores puntuaciones de la clase funcional según la New York Heart Association (NYHA) e Índice de Comorbilidad de Charlson al ingreso en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda tendrían un riesgo mayor de mortalidad intrahospitalaria. En nuestro estudio encontramos que en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda del grupo con mortalidad intrahospitalaria mostraron una mayor proporción de presentar NYHA clase IV (66.7%) y una puntuación de 2 en el Índice de Comorbilidad de Charlson al ingreso (44.4%). Al igual que lo referido por **Alimonda AL**, et al, en el año 2009 en España donde al estudiar a una cohorte de 670 pacientes con insuficiencia cardíaca aguda encontraron una mayor frecuencia de presentar NYHA clase III / IV y una puntuación de 2 en el Índice de Comorbilidad de Charlson.

Dentro de las formas de presentación de la insuficiencia cardíaca aguda se ha encontrado un mayor registro de casos con presentación crónica reagudizada (70%) además la presencia de factores desencadenantes influyen en el pronóstico (50). Lo que coincide con nuestro estudio donde la presentación clínica más común en el grupo con mortalidad intrahospitalaria fue la crónica reagudizada (66.7%) y los factores desencadenantes más frecuentes fueron el infarto agudo de miocardio y las arritmias. Dato semejante a lo descrito por **Málek F**, et al, quienes describieron en el año 2012 en República Checa que un 58% de su población tuvieron una presentación crónica reagudizada y los factores desencadenantes más frecuentes fueron la cardiopatía isquémica y la enfermedad valvular. Cercano al descrito por **Alimonda AL**, et al, en el año 2009 en España donde también encontraron un mayor porcentaje de presentación crónica reagudizada (68.9%) y los factores desencadenantes también fueron la cardiopatía isquémica la enfermedad valvular.

Diversos estudios sugieren que la hiperuricemia es un biomarcador directo en la fisiopatología y la progresión de la insuficiencia cardiaca aguda (51,52), debido a esto podría ser un predictor importante de mortalidad intrahospitalaria (53,54). Lo que coincide con **Huang WM**, et al, en el año 2016 en Taiwán quienes al investigar si el nivel elevado de ácido úrico sería un predictor independiente de muerte cardiovascular encontraron que los pacientes ingresados con insuficiencia cardiaca aguda e hiperuricemia tuvieron 1.223 (IC: 1.120–1.334; $p < 0.001$) veces más riesgo de mortalidad intrahospitalaria en comparación con el grupo que no presentó hiperuricemia. De la misma manera **Okazaki H**, et al, en el año 2016 en Japón al investigar si la hiperuricemia podría ser un predictor independiente en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca aguda, . Así mismo **Franco J**, Et al, en el año 2016 en España describieron que la mortalidad intrahospitalaria al año fue significativamente mayor en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca aguda e hiperuricemia los cuales tuvieron un riesgo de mortalidad intrahospitalaria de 1.09 (IC:1.018-1.169; $p = 0.015$) veces más a diferencia del grupo sin hiperuricemia. Además, en el estudio publicado por **Málek F**, et al, en el año 2012 en República Checa tuvo resultados similares encontrando que en los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda, el aumento de los niveles de ácido úrico sérico se asociaron a un aumento de mortalidad hospitalaria y a largo plazo. De la misma manera **Alimonda AL**, et al, en el año 2009 en España reportaron que los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y niveles de ácido úrico sérico por encima del valor medio presentaron 1.45 (IC: 1.03–2.05; $p = 0.032$) mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria. Por otra parte el aumento por cada unidad de ácido úrico sérico mayor al valor normal produciría 1.08 (IC: 1.01–1.15; $p = 0.030$) más riesgo de presentar mortalidad intrahospitalaria. Los estudios previos coinciden con lo encontrado en el nuestro donde hallamos una fuerte asociación entre el nivel elevado de ácido úrico sérico con la presencia de mortalidad intrahospitalaria. Al comparar nuestros dos grupos encontramos que el grupo con insuficiencia cardiaca aguda e hiperuricemia tenía 8.21 (IC: 1,08-62,49; $p = 0.011$) veces más riesgo de mortalidad intrahospitalaria en comparación al grupo que no presentó hiperuricemia al ingreso. Sin embargo, hay que resaltar que en los estudios con los que nos comparamos, el tamaño de la muestra y el número de pacientes fallecidos por insuficiencia cardiaca aguda con niveles elevados de ácido úrico fueron relativamente mayores con respecto al tamaño de muestra y al número de pacientes con mortalidad intrahospitalaria obtenidos en nuestros resultados, esto pudo influir en la diferencia de los

riesgos relativos encontrados en los estudios previamente descritos, siendo menores en comparación con los obtenidos en nuestra investigación.

En el estudio de **Okazaki H**, et al, en el año 2016 en Japón se realizó un modelo de regresión logística para los factores estadísticamente significativos en el análisis univariado y multivariado, y se encontró que el pronóstico fue significativamente más pobre en los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda e hiperuricemia que usaron diuréticos de asa o presentaron insuficiencia renal crónica a diferencia de los pacientes que no presentaron estos factores. Similar a lo descrito por **Huang WM**, et al, en el año 2016 en Taiwán donde también se encontró que la presencia de enfermedad renal crónica en etapas I / II en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda e hiperuricemia se asoció a un peor pronóstico. En nuestro estudio a diferencia de los estudios previos el modelo de regresión logística solo fue aplicado para la hiperuricemia y la diabetes mellitus tipo 2, las únicas con diferencia estadística significativa en el análisis univariado, encontrando que un paciente con la presencia de estos dos factores al ingreso incrementa un 44% la probabilidad de mortalidad intrahospitalaria a diferencia del grupo que no tuvo dichos factores. Esto es debido a que la diabetes mellitus tipo 2 tiene una acción directa sobre el músculo cardíaco produciendo disfunción miocárdica a través de alteraciones bioquímicas y funcionales, además al igual que la hiperuricemia la diabetes mellitus tipo 2 produce un aumento de los radicales libres potenciando el deterioro del músculo cardíaco lo que se refleja en el pobre pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda asociada a esta comorbilidad.

En nuestro trabajo encontramos limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados. En primer lugar nuestra población de estudio se limitó a los pacientes que fueron ingresados al servicio de cardiología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins; por lo tanto, los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda admitidos en otros servicios fueron excluidos, además el periodo de recolección de datos fue corto, debido a esto la muestra con la que se trabajó fue menor a diferencia de otros estudios donde el periodo de recolección fue más largo y se admitieron a todos los pacientes ingresados con insuficiencia cardiaca aguda. En segundo lugar no se estableció un periodo de seguimiento posterior al alta lo que nos habría ayudado a determinar la supervivencia como en otros trabajos, otra limitación encontrada fue que dentro de las características de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda no incluimos mediciones bioquímicas,

características ecográficas y uso de otros medicamentos que nos servirían para valorar si influyen en el pronóstico a diferencia de la hiperuricemia.

V. CONCLUSIONES

-La hiperuricemia es un predictor de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. (RR: 8.21; IC95%, 1,08-62,49; p<0.011)

- Las características más frecuentes en pacientes que mueren por insuficiencia cardiaca aguda más hiperuricemia fueron: la presentación crónica reagudizada, el sexo femenino, la edad media de 67.6 ± 10.4 años, la clase funcional IV según la New York Heart Association (NYHA), la puntuación 2 del Índice de Comorbilidad de Charlson, la administración de furosemida antes del ingreso, la presencia de arritmias, el infarto agudo de miocardio , la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2.

VI. RECOMENDACIONES

Diversos estudios básicos y clínicos sugieren que el ácido úrico participa activamente en la fisiopatología y progresión de la insuficiencia cardíaca aguda, implementar este parámetro innovador, estandarizado, de costo aceptable, análisis rápido y fácil acceso en los establecimientos de salud permitiría la identificación precoz de pacientes con alto riesgo o la estratificación de los mismos, siendo un complemento para el diagnóstico y monitorización de la terapia médica, brindando una mejor dirección del abordaje de los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, una enfermedad cuya incidencia va en aumento en los últimos años.

Recientemente muchos estudios incluyendo el nuestro, coinciden en que la hiperuricemia demuestra ser un factor que podría desempeñar un papel importante en la evaluación del pronóstico de mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda debido a la asociación consistente de sus valores con el estado de gravedad de estos pacientes, recomendamos la utilización de este biomarcador que llevaría a mejores resultados y una disminución de la mortalidad intrahospitalaria. Además en la actualidad, se deben realizar ensayos clínicos más estructurados y multicéntricos que permitan confirmar el pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda; así mismo se podría evaluar si el tratamiento con medicamentos que reduzcan los niveles de ácido úrico sérico tendrían un beneficio directo en la evolución de los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roger. V.L. Epidemiology of Heart Failure. *Circ Res.* 2013; 113(6): 646-659.
2. Llorens Soriano P, Manito Lorite N, Manzano Espinosa L, et al. Consenso para la mejora de la atención integral a los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. *ICA-SEMES.* 2015; 27:245-266.
3. Hayden. M. R, Tyagi S. C, Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutr Metab (Lond).* 2004; 1(1):10.
4. Shimizu T, Yoshihisa A, Takiguchi M, et al. Association between Hyperuricemia and Mortality in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015; 309(7): H1123 -9.
5. Borghi. C, Reggi. A, Pavesi, et al. Increased Serum Uric Acid as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases. *Curr Obes Rep* 2013; 2:301–305
6. Okazaki H, et al. The prognostic impact of uric acid in patients with severely decompensated acute heart failure. *J Cardiol* 2016.
7. Borghi et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *Journal of Hypertension*, 2015, 33:1729–1741.
8. Degli L, Desideri G, Saragoni S, et al. Hyperuricemia is associated with Increased Hospitalization risk and health care costs: Evidence from an administrative database in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016; 26(10): 951-61.
9. Sánchez Marteles M, Rubio Gracia J, Giménez López I. Pathophysiology of acute heart failure: A world to know. *Rev Clin Esp.* 2015.
10. Pearse. S, Cowie M. Heart failure: classification and pathophysiology. 2014; 42(10), 556–561.
11. Dickstein K et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61(12):1329.1e-1329.70e.
12. Johnson F. Pathophysiology and Etiology of Heart Failure. *Cardiol Clin.* 2014; 32(1):9-19.
13. Gazi E, Temiz A, Altun B, Barutçu A, Bekler A, Güngör O, Yener AU, Kurt T, Ozcan S, Gazi S. The association between serum uric acid level and heart failure and mortality in the early period of ST-elevation acute myocardial infarction. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2014; 42(6):501-8.

14. Doehner W, Landmesser U. Xanthine oxidase and uric acid in cardiovascular disease: clinical impact and therapeutic options. *Semin Nephrol.* 2011 Sep; 31(5):433-40.
15. Tekin G, Tekin Y, Erbay A, Turhan H, Yetkin E. Serum uric acid levels are associated with atrial fibrillation in patients with ischemic heart failure. *Angiology.* 2013; 64(4):300-303.
16. Puddu P, Puddu GM, Cravero E, Vizioli L, Muscari A. Relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction and cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications. *J Cardiol.* 2012; 59(3):235-42.
17. Gustafsson D, Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. *BMC Nephrol.* 2013; 14:164.
18. Amin A, Vakilian F, Maleki M. Serum uric acid levels correlate with filling pressures in systolic heart failure. *Congestive Heart Failure.* 2011; 17(2):80-84.
19. Hamaguchi S, Furumoto T, Tsuchihashi-Makaya M, Goto K, Goto D, Yokota T, Kinugawa S, Yokoshiki H, Takeshita A, Tsutsui H. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2011; 1; 151(2):143-7.
20. Harzand A, Tamariz L, Hare JM. Uric acid, heart failure survival, and the impact of xanthine oxidase inhibition. *Congest Heart Fail.* 2012; 18 (3):179-82.
21. Eisen A, Benderly M, Goldbourt U, Haim M. Is serum uric acid level an independent predictor of heart failure among patients with coronary artery disease? *Clin Cardiol.* 2013; 36(2): 110-6.
22. Tamariz L, Harzand A, Palacio A, Verma S, Jones J, Hare J. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. *Congestive Heart Failure.* 2011; 17(1):25-30.
23. Kaufman M, Guglin M. Uric acid in heart failure: a biomarker or therapeutic target? *Heart Fail Rev.* 2013 Mar;18(2):177-86
24. Wang H, Jacobs DR Jr, Gaffo AL, Gross MD, Goff DC Jr, Carr JJ. Serum Urate and Incident Cardiovascular Disease: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *PLoS One.* 2015; 10(9).

25. Molshatzki N, Weinstein G, Streifler JY, Goldbourt U, Tanne D. Serum uric acid and subsequent cognitive performance in patients with preexisting cardiovascular disease. *PLoS One*. 2015; 10(3).
26. Dai XM, Wei L, Ma LL, Chen HY, Zhang ZJ, Ji ZF, Wu WL, Ma LY, Kong XF, Jiang LD. Serum uric acid and its relationship with cardiovascular risk profile in Chinese patients with early-onset coronary artery disease. *Clin Rheumatol*. 2015; 34(9):1605-11.
27. Zhao G, Huang L, Song M, Song Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2013; 231(1):61-8.
28. Strazzullo P, Puig JG. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007; 17(6):409-14.
29. Santos RD. Elevated uric acid, the metabolic syndrome and cardiovascular Disease: cause, consequence, or just a not so innocent bystander? *Endocrine* 2012; 41:350–352
30. Kawai T, Ohishi M, Takeya Y, Onishi M, Ito N, Yamamoto K, Kamide K, Rakugi H. Serum uric acid is an independent risk factor for cardiovascular disease and mortality in hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2012; 35(11):1087-92.
31. Tian Y, Chen K, Xie Z, Fang Y, Wang H, Nie Y, Hu D, Mu Y. The association between serum uric acid levels, metabolic syndrome and cardiovascular disease in middle aged and elderly Chinese: results from the Dyslipidemia International Study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015; 15:66.
32. Von Lueder TG, Girerd N, Atar D, Agewall S, Lamiral Z, Kanbay M, Pitt B, Dickstein K, Zannad F, Rossignol P. Serum uric acid is associated with mortality and heart failure hospitalizations in patients with complicated myocardial infarction: findings from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17(11):1144-1151.
33. Sertoglu E. Serum uric acid: an independent predictive marker for coronary artery disease. *Clin Rheumatol*. 2015; 34(9):1659.
34. Marwick TH. The Role of Echocardiography in Heart Failure. *J Nucl Med*. 2015; 3(4).
35. Henry-Okafor Q, Collins SP, Jenkins CA, Miller KF, Maron DJ, Naftilan AJ, Weintraub N, Fermann GJ, McPherson J, Menon S, Sawyer DB, Storrow AB.

- Relationship between Uric Acid Levels and Diagnostic and Prognostic Outcomes in Acute Heart Failure. *Open Biomark J.* 2012 Jul 13; 5:9-15.
36. Huang WM, Hsu PF, Cheng HM, Lu DY, Cheng YL, Guo CY, Sung SH, Yu WC, Chen CH. Determinants and Prognostic Impact of Hyperuricemia in Hospitalization for Acute Heart Failure. *Circulation Journal.* 2016; 80(2):404-10.
 37. Okazaki H, Shirakabe A, Kobayashi N, Kobayashi N, Hata N, Shinada T, Matsushita M, Yamamoto Y, Shibuya J, Shiomura R, Nishigoori S, Asai K, Shimizu W. The prognostic impact of uric acid in patients with severely decompensated acute heart failure. *J Cardiol.* 2016; 68(5): 384-391.
 38. Franco J, Formiga F, Chivite D, Cerda P, Corbella X. Prognostic Role of Hyperuricemia in Acute Heart Failure. *Rev Esp Cardiol.* 2016; 69(7):699-700.
 39. Málek F, Ošťádal P, Pařenica J, et al. Uric acid, allopurinol therapy, and mortality in patients with acute heart failure results of the Acute HEart FAilure Database registry. *Journal of Critical Care.* 2012; 27(6):737:11.
 40. Alimonda A, Nuñez J, Nuñez E, Husser O, Sanchis J, Bodí V, Miñana G, Robles R, Mainar L, Merlos P, Darmofal H, Llácer A. Hyperuricemia in acute heart failure. More than a simple spectator? *Eur J Intern Med.* 2009; 20(1): 74-9.
 41. PELÁEZ SV. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. Soc Colomb Cardiol-SCC Organ Insufic Cardíaca [Internet]. 2010 [citado 23 de agosto de 2017]; Disponible en: <http://scc.org.co/wp-content/uploads/2012/08/capitulo8-1.pdf>
 42. Metra M, Carubelli V, Ravera A, Stewart Coats AJ. Heart failure 2016: still more questions than answers. *Int J Cardiol.* Enero de 2017; 227:766-77.
 43. Otaki Y, Watanabe T, Kinoshita D, Yokoyama M, Takahashi T, Toshima T, et al. Association of plasma xanthine oxidoreductase activity with severity and clinical outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* Febrero de 2017; 228:151-7.
 44. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res.* Septiembre de 2017; 8(5):537-48.
 45. Mezquía de Pedro N, Soler Morejón C, Tamargo Barbeito TO, Olmo Mora J. Aplicación de un índice pronóstico de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. *Rev Cuba Med.* 2016; 55(4):287–296.

46. Kawabe M, Sato A, Hoshi T, Sakai S, Hiraya D, Watabe H, et al. Gender differences in the association between serum uric acid and prognosis in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiol*. Febrero de 2016; 67(2):170-6.
47. Nozaki A, Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, Okazaki H, Matsushita M, et al. The prognostic impact of gender in patients with acute heart failure – An evaluation of the age of female patients with severely decompensated acute heart failure. *J Cardiol*. septiembre de 2017; 70(3):255-62.
48. Lahera V. La hiperuricemia como marcador pronóstico de enfermedad cardiovascular en pacientes hipertensos y diabéticos. *Clínica E Investig En Arterioscler*. Septiembre de 2016; 28(5):225-6.
49. Sica DA, Gehr TWB, Frishman WH. Use of Diuretics in the Treatment of Heart Failure in Older Adults. *Heart Fail Clin*. Julio de 2017; 13(3):503-12.
50. Okazaki H, Shirakabe A, Otsuka T, Kobayashi N, Hata N, Shinada T, et al. Response to letter regarding article, “The prognostic impact of uric acid in patients with severely decompensated acute heart failure”. *J Cardiol*. Agosto de 2017; 70(2):200.
51. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, Ahmed A, Filippatos G. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. Junio de 2016; 213:4-7.
52. Palazzuoli A, Ruocco G, De Vivo O, Nuti R, McCullough PA. Prevalence of Hyperuricemia in Patients With Acute Heart Failure With Either Reduced or Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol* [Internet]. Julio de 2017 [citado 24 de agosto de 2017]; Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914917311190>
53. Magnoni M, Berteotti M, Ceriotti F, Mallia V, Vergani V, Peretto G, et al. Serum uric acid on admission predicts in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. Agosto de 2017; 240:25-9. Doehner W, Jankowska EA, Springer J, Lainscak M, Anker SD. Uric acid and xanthine oxidase in heart failure — Emerging data and therapeutic implications. *Int J Cardiol*. Junio de 2016; 213:15-9.