



**UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
NÚCLEO DE ANZOÁTEGUI  
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**

**NIVELES SÉRICOS DE ACIDO ÚRICO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN  
PACIENTES CON INFARTO DE MIOCARDIO QUE INGRESAN A LA  
EMERGENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. LUÍS RAZETTI”  
EN BARCELONA. MAYO-NOVIEMBRE 2008**

**Presentado por:  
Br. López, José  
Br. Meneses, Ignacio  
Br. Toussaint, Juan**

**Como requisito parcial para optar al Título de Médico Cirujano**

**Barcelona, Marzo 2009**



**UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
NÚCLEO DE ANZOÁTEGUI  
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**

**NIVELES SÉRICOS DE ACIDO ÚRICO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN  
PACIENTES CON INFARTO DE MIOCARDIO QUE INGRESAN A LA  
EMERGENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. LUÍS RAZETTI”  
EN BARCELONA. MAYO-NOVIEMBRE 2008**

**Asesor:**

**Dr. Luís González**

**Como requisito parcial para optar al Título de Médico Cirujano**

**Barcelona, Marzo 2009**



**UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
NÚCLEO DE ANZOÁTEGUI  
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**

**NIVELES SÉRICOS DE ACIDO ÚRICO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN  
PACIENTES CON INFARTO DE MIOCARDIO QUE INGRESAN A LA  
EMERGENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. LUÍS RAZETTI”  
EN BARCELONA. MAYO-NOVIEMBRE 2008**

**Jurado**

**Dr. González , Raúl**

**Dr.Mortimer, Arreaza**

**Como requisito parcial para optar al Título de Médico Cirujano**

**Barcelona, Marzo 2009**

## **RESOLUCIÓN**

### ARTÍCULO 44

#### REGLAMENTO DE TRABAJOS DE GRADO

“Los Trabajos de Grado son de la exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente y sólo podrán ser utilizados a otros fines con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo, el cual notificará al Consejo Universitario”

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios Padre Creador del cielo y la tierra, por poner sus ojos en cada uno de nosotros, pues de él hemos recibido la fortaleza para superar muchas pruebas durante este camino que hemos recorrido.

A Jesucristo nuestro Señor por haber muerto en la cruz por nosotros para nuestra redención, justificación y salvación de la muerte eterna y con ello la reconciliación con el Padre, gracias mí amado REY.

A nuestros padres por su esfuerzo y apoyo sin su ayuda no hubiésemos llegado a ser lo que hoy somos.

A nuestros hermanos quienes ofrecieron un poco de aliento. A nuestros amigos y familiares que de alguna u otra manera nos apoyaron, y brindaron su cariño y respeto para la culminación de esta meta.

A todos los profesores de la Universidad de Oriente, núcleo Anzoátegui, por haber aportado un granito de arena en nuestra formación, a nuestro tutor el Dr. Luís González por habernos asesorado en nuestro trabajo, a la Dra. Ovalles por prestarnos su ayuda incondicional. Así también, al personal de Historias Medicas y del Laboratorio del Hospital Luis Razetti, por toda la colaboración prestada.

A todos aquellos que estuvieron con nosotros en los momentos en que más lo necesitamos muchas gracias.

## **DEDICATORIA**

En primer lugar dedico este proyecto a mi Padre Celestial quién cuidó y guardó de mí; por su infinita misericordia para conmigo, pues no me hubiese sido posible seguir adelante.

En segundo lugar a mis padres Eleazar y Elena Meneses a quienes amo y respeto, por su constancia y esfuerzo.

A mi tía Amelín y a mi abuela Lourdes por haber estado en los momentos más difíciles, por su ayuda incondicional y su apoyo.

A mis hermanos por ser pacientes conmigo.

A Gabriel Eugenio por ser mi maestro, guía, consejero y amigo, por su dedicación y tiempo invertido en parte de mí formación.

A mis amigos: María Verónica, Edumar, Andrés, Dudbar, Jennifer Sabino, Aura Morao, Nordys Espinoza, Marioscar Cúmana y Anginey quienes me soportaron por más de 7 años

Ignacio

A mis padres por comprensión y constante estímulo; Ellos infundieron la ética y el rigor que guían mi transitar por la vida.

A mi tía Lucia por su cariño, por su presencia incondicional, amistad y amor maternal .

A Nuestro asesor de Tesis, Dr. Luis Gonzales por su generosidad al brindarnos la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia científica en un marco de confianza, afecto y amistad, fundamentales para la concreción de esta tesis.

A mis compañeros de clases, Edumar, Patricia y Marilin por su continuo y afectuoso aliento.

A mis amigos Ignacio y José por la paciencia y compañerismo al compartir inquietudes, éxitos y fracasos durante la realización de esta tesis.

Juan Toussaint

A Dios, por todo su amor, por ser mi amigo y mi confidente.

A mis padres Noris Salazar y José López, porque sin su apoyo no lo hubiese logrado.

A mis hermanos y a mis compañeros de clases para que nunca se rindan antes los obstáculos ya que con empeño y dedicación todo se puede lograr, hasta lo que a veces creemos imposible. . . Dios siempre sabe lo que hace!

Con cariño.

José Enrique López Salazar



# ÍNDICE

<b>RESOLUCIÓN</b> .....	<b>iv</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>v</b>
<b>DEDICATORIA</b> .....	<b>vi</b>
<b>ÍNDICE</b> .....	<b>ix</b>
<b>LISTA DE TABLAS</b> .....	<b>xii</b>
<b>LISTA DE GRÁFICOS</b> .....	<b>xiii</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>xiv</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>16</b>
<b>CAPÍTULO I: EL PROBLEMA</b> .....	<b>21</b>
1.1 Planteamiento del Problema.....	21
1.2 Justificación de la Investigación .....	23
1.3 Objetivos .....	24
1.3.1 Objetivo General .....	24
1.3.2 Objetivos Específicos.....	24
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>25</b>
2.1 Enfermedad coronaria .....	25
2.2 Infarto de Miocardio (IM).....	28
2.3 Patogénesis de la cardiopatía isquémica (CI).....	28
2.4 Anatomía patológica. ....	30
2.5 Factores de riesgo.....	31
2.6 Clasificación de IM .....	33
2.7 Efectos de la Isquemia sobre el Miocardio .....	34
2.8 Cuadro Clínico .....	34
2.8.1 Síntomas .....	34
2.8.2 Signos.....	35
2.9 Datos de Laboratorio.....	36
2.10 Electrocardiografía.....	37

2.11 Ecocardiografía .....	37
2.12 Metabolismo del Ácido Úrico.....	38
2.13 Niveles séricos de Acido Úrico y cardiopatía Isquémica.....	40
<b>CAPITULO III: METODOLÓGIA DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>44</b>
3.1 Tipo de Investigación.....	44
3.2 Área de Estudio .....	44
3.3 Universo .....	44
3.4 Muestra.....	44
3.5 Criterios de IM, IM en evolución o IM reciente, cualquiera de los 2 siguientes	45
3.6 Criterios de un IM establecido, cualquiera de los siguientes .....	45
3.7 La muestra seleccionada debería cumplir con los siguientes criterios de inclusión .....	46
3.7 Criterios de exclusión.....	46
3.8 Formularios utilizados.....	46
3.9 Materiales y métodos .....	47
3.10 Toma de muestra .....	47
3.11 Cuantificación del acido úrico .....	47
3.12 Uso previsto .....	47
3.12.1 Metodologías.....	48
3.12.2 Composición del Reactivo .....	48
3.12.3 Preparación del Reactivo.....	49
3.12.4 Estabilidad y Almacenamiento .....	49
3.13 Cálculos.....	50
3.14 Análisis Estadístico .....	53
<b>CAPITULO IV: ANALISIS Y PRESENTACION DE RESULTADOS.....</b>	<b>54</b>
4.1 RESULTADOS.....	54
4.2 DISCUSIÓN .....	63
<b>CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>66</b>
5.1 CONCLUSIONES .....	66

<b>APÉNDICE .....</b>	<b>52</b>
<b>METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO .....</b>	<b>55</b>
<b>Meneses, Ignacio.....</b>	<b>55</b>

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Distribución de los grupos etarios de pacientes con Infarto de Miocardio atendidos en la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti”, Barcelona Mayo - Noviembre 2008.....	38
Tabla 2. Distribución porcentual según el nivel sérico de ácido úrico en pacientes con infarto de miocardio que ingresan a la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti” durante el período Mayo-Noviembre 2008.....	41
Tabla 3. Niveles de ácido úrico según genero en pacientes con infarto de miocardio que ingresan a la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti” durante el período Mayo-Noviembre 2008.....	43
Tabla 4. Niveles de acido úrico según escala de riesgo Killip-Kimball en pacientes con infarto de miocardio que ingresan a la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti” durante el período Mayo-Noviembre 2008.....	44
Tabla 5. Relación de hiperuricemia y riesgo de fatalidad en Pacientes con infarto de miocardio que ingresan a la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti” durante el período Mayo-Noviembre 2008.....	46

## LISTA DE GRÁFICOS

Grafica 1. Características generales de género, edad, escala de riesgo de Killip-Kimball y antecedentes personales de Pacientes con infarto de miocardio que ingresan a la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti” durante el período Mayo-Noviembre 2008.....	39
Grafica 2. Niveles de acido úrico en Pacientes con infarto de miocardio que ingresan a la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti” durante el período Mayo-Noviembre 2008.....	40
Grafica 3. Distribución porcentual según el nivel de acido úrico en Pacientes con infarto de miocardio que ingresan a la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti” durante el período Mayo-Noviembre 2008.....	42
Grafica 4. Niveles de acido úrico según genero en pacientes con infarto de miocardio que ingresan a la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti” durante el período Mayo-Noviembre 2008.....	43
Grafica 5. Niveles de acido úrico según escala de riesgo Killip-Kimball en pacientes con infarto de miocardio que ingresan a la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti” durante el período Mayo-Noviembre 2008.....	45

## RESUMEN

La presente investigación es de tipo descriptivo transversal prospectivo, bajo el diseño de trabajo de campo, donde se evaluó los niveles séricos de ácido úrico en una población real representada por pacientes con infarto de miocardio que ingresaron a la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti” durante el periodo de Mayo-Noviembre 2008. El propósito final del estudio fue relacionar los niveles séricos de ácido úrico en pacientes con infarto de miocardio, evaluado según una escala aceptada internacionalmente para la valoración de severidad del síndrome coronario agudo, la Escala de Killip-Kimbal.

La muestra incluyó un total de sesenta (60) pacientes los cuales cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: Dolor típico de infarto de miocardio, determinación de marcadores enzimáticos de necrosis cardiaca, y cuadro clínico con un tiempo menor de 48 horas para la toma de la muestra; y criterios de exclusión: Pacientes con Insuficiencia Renal, enfermedades cardiacas previas (miocardiopatías, insuficiencia cardiaca crónica, trastornos del ritmo, endocarditis), uso de diuréticos (tiazídicos, furosemida y otros diuréticos de asa), pacientes con Gota y farmacoterapia de la Gota (Probenecid, Sulfinpirazona y Alopurinol), uso de fármacos que disminuyen la eliminación del ácido úrico: Etanol, Ciclosporina, Etambutol, Pirazinamida, Aspirina (dosis bajas), Levodopa, Ácido Nicotínico, enfermedades linfoproliferativas y mieloproliferativas y tratamiento quimioterapéutico.

Se observó un predominio de pacientes masculinos (63,3%). La distribución por edad evidenció que el 76,7 % de los pacientes eran mayores de 50 años. Los factores de riesgo cardiovascular estudiados mostraron que 26 pacientes (43,3%) son hipertensos y 20 pacientes (33,3%) son diabéticos.

De acuerdo a la escala Killip-Kimbal 36 pacientes se ubicaron en la clase I, 14 pacientes en la clase II, 8 pacientes en la clase III y sólo 2 pacientes en la clase IV. Se evidencia que un 63,3% de los pacientes con IM poseen niveles séricos de ácido úrico superior a 6,5 mg/% al ingreso. Según la escala de Killip-Kimball no hubo diferencias significativas  $P < 0,05$  en el comportamiento de los niveles séricos de ácido úrico en pacientes con IM al momento de ingreso, pero a medida que evolucionan las horas, los niveles séricos de ácido úrico aumentan o se mantienen elevados en pacientes ubicados en grado II, III y IV de la escala de Killip-Kimball.

Finalmente aquellos pacientes que poseen niveles de ácido úrico mayores o igual a 8 mg/% al momento de ingreso y persistan o aumenten después de 4 horas de evolución del IM tienen un 9,1% de fallecer con respecto al que posee valores normales, siendo esta diferencia casi estadísticamente significativa  $p = 0,059$ , según test de Chi cuadrado de Pearson. Por lo que se recomienda la inclusión del ácido úrico como marcador pronóstico en pacientes con IM.

## INTRODUCCIÓN

La principal causa de infarto de miocardio se debe a aterosclerosis coronaria, con trombosis coronaria; el cual, interrumpe el flujo sanguíneo y provoca una alteración en el equilibrio entre demanda y oferta de oxígeno, y si este desequilibrio es grave y persiste, puede dar origen a necrosis miocárdica.

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECA) y sus complicaciones tromboticas constituyen una etiología de importante valor y trascendencia dentro de las estadísticas mundiales de morbilidad y mortalidad, figurando en la actualidad como un grave problema de salud pública debido a su prevalencia, alto costo y la discapacidad que genera en los pacientes. Los estudios epidemiológicos señalan que las enfermedades cardiovasculares representadas por la hipertensión arterial, el infarto de miocardio y las enfermedades cerebrovasculares ocupan el primer lugar como causa de morbimortalidad en la población general. (Elliot M. Antman. 2004. Infarto Agudo de Miocardio. Braunwald)

Según la organización mundial de la salud (OMS), las enfermedades cardiovasculares causan la muerte de unos 17 millones de personas al año, lo que representa casi una tercera parte de todas las defunciones en el mundo. También ha advertido que de no tomarse medidas de prevención, en los próximos 20 años los problemas cardiovasculares serán una epidemia global (OMS 2004).

En Venezuela, durante el periodo 1940-1994 las enfermedades cardiovasculares ocupaban el tercer lugar dentro de las diez primeras causas de mortalidad (Mijares, 2003). A mediados de los noventa se convirtieron en la primera causa de muerte en el país con un 21,67%, según los informes epidemiológicos. La sociedad venezolana de cardiología ha considerado que estas cifras, están dentro de



las más altas del continente y aumentan proporcionalmente en individuos de 40 años. Esto ocurre fundamentalmente como consecuencia de la crisis económica, malos hábitos de vida y la ausencia de programas de prevención (S.I.I, 1999).

Las estadísticas regionales, del instituto de salud del estado Anzoátegui (SALUDANZ), expresan que la tasa de mortalidad de la enfermedad isquémica coronaria en el último quinquenio es la siguiente: 8.02% en 2003, 8.41% en 2004, 10.71% en 2005, 11.08% en 2006, 12.45% en el 2007. (Anuario Nacional). En el Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti” de Barcelona para el año 2007, según datos aportados por el departamento de historias clínicas, 30822 pacientes acudieron por diversas patologías, de los cuales 422 fueron por enfermedades del corazón, y de éstos solo 224 por enfermedad isquémica aguda (D.H.M, 2007)

Este panorama epidemiológico denota el peso que representan las enfermedades cardiovasculares dentro de la salud pública y lo imperioso que resulta para la ciencia médica desarrollar estrategias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas que reduzcan su morbimortalidad. Durante los últimos años se ha mencionado que en la cardiopatía isquémica aguda se encuentra presente un proceso inflamatorio, siendo un mecanismo clave en la aterogénesis y la progresión rápida de la enfermedad arterial coronaria. Se postula que influye tanto en la génesis de la aterosclerosis como en el desencadenamiento de los síndromes coronarios agudos (Sanchis et al, 2004)

El reconocimiento de los componentes inflamatorios en la enfermedad cardiovascular provee la justificación biológica para el uso potencial de marcadores inflamatorios como indicadores de aterogénesis o como predictores de complicaciones ateroscleróticas.

Los factores de riesgo coronarios son marcadores de riesgo en los cuales se ha evidenciado una relación causa efecto entre la presencia del factor y la génesis de la aterosclerosis coronaria (Hopkins, 1996). Existen factores de riesgos modificables y no modificables. Entre los no modificables: la edad (varones  $\geq 45$  años; mujeres  $\geq 55$  años), el sexo (masculino) y el antecedente familiar de enfermedad coronaria precoz (en familiares varones de primer grado  $< 55$  años y en familiares mujeres de primer grado  $< 65$  años). Los modificables: dislipidemias (aumento de colesterol total o del colesterol LDL, disminución del colesterol HDL), hipertensión arterial (presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg o en tratamiento antihipertensivo), tabaquismo, diabetes mellitus, Obesidad (índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), sedentarismo e hipertrigliceridemia. Se han incorporado a la discusión de los factores o marcadores de riesgo otros elementos como el aumento del fibrinógeno, la hiperhomocisteinemia, incrementos en el plasma de la Proteína C reactiva y el Ácido Úrico.

El incremento del ácido úrico se asocia con enfermedad cardiovascular, y en casi todos los estudios se ha relacionado con un mayor riesgo de episodios cardiovasculares y mortalidad por causa cardiovascular, especialmente en mujeres postmenopáusicas (Persky, V.W., Dyer, A.R. 1979). En los pacientes con diabetes mellitus tipo II, el ácido úrico aumentado sugiere que tienen más probabilidad de sufrir un accidente vascular cerebral y aterosclerosis coronaria y carotídea (Lehto, S., Niskanen, L. 1998). Sin embargo, los resultados son controvertidos en cuanto al riesgo vascular de la población general.

El debate sobre el papel que juega el ácido úrico en las enfermedades del corazón, ha venido sucediendo durante más de 50 años. Un artículo publicado en 1951 en la revista "Annals of Internal Medicine" señaló que los niveles de ácido úrico en pacientes con cardiopatía coronaria eran más elevados, en comparación con aquellos pacientes sin enfermedad coronaria.

Desde entonces, la medición de ácido úrico sérico se ha sugerido como un predictor de cardiopatía coronaria. (Wheeler y col .2005)

Actualmente un porcentaje importante de la investigación en aterotrombosis está centrado en la identificación de células inflamatorias, citocinas (CIT), moléculas de adhesión y reactantes de la fase aguda, entre otros marcadores inflamatorios, ya sea a nivel celular, molecular, en tejidos vasculares o en sangre, tanto en la fase inicial como en las etapas más crónicas de la enfermedad. (Toss, 1997).

En la enfermedad coronaria se ha observado que se alteran las concentraciones plasmáticas de diversas proteínas ligadas a la "respuesta aguda", de citocinas y moléculas de adhesión, todo ello propio del proceso inflamatorio. En diversos estudios se ha sugerido que con la investigación de diversos marcadores de inflamación se podría obtener un cierto conocimiento sobre el pronóstico de la enfermedad. (Ferreiros, 1999).

El ácido úrico esta implicado en la agregación y adhesividad plaquetaria, en mecanismos de inflamación y podría estar implicado en la génesis de la hipertensión arterial. (NHANES I, 2000)

Hace casi 50 años se reconoció que los pacientes con cardiopatía isquémica, presentaba un aumento de la concentración sérica de uratos (hiperuricemia). (Gerffer, 1951).

Por otro lado se ha señalado que el ácido úrico es un marcador indirecto en la producción de radicales libres de oxígeno, y que éstos podrían ser los causantes del aumento de riesgo de lesión tisular (Puig, J.G., Ruilope, L.M. 1999).

La síntesis de ácido úrico se acompaña de una importante formación de radicales libres de oxígeno como consecuencia de la transformación de hipoxantina en xantina, y de xantina en ácido úrico (McCord, 1985).

# CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

## 1.1 Planteamiento del Problema

En condiciones de hipoxia y cuando existe isquemia tisular se produce un aumento de la degradación de nucleótidos de adenina, lo que determina una mayor síntesis de hipoxantina y de xantina. Esto sucede, probablemente, porque la deficiencia de oxígeno limita la síntesis mitocondrial de adenosín trifosfato (ATP) a partir de adenosín difosfato (ADP). El ADP y el adenosín monofostato (AMP) no utilizados en la síntesis mitocondrial de ATP pueden ser catabolizados por la vía degradativa de los nucleótidos purínicos hacia la síntesis de ácido úrico (Puig, 1989).

Por tanto, las situaciones de isquemia tisular determinan dos circunstancias patológicas bien definidas: a) mayor degradación de nucleótidos de adenina con el consiguiente aumento de la síntesis de ácido úrico y b) formación de radicales libres de oxígeno (iones superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo), que pueden contribuir al daño tisular. (Fox, 1985).

En comparación con individuos normouricémicos, los pacientes con hiperuricemia tenían un riesgo 10 veces mayor de padecer cardiopatía isquémica o HTA esencial (Fessel, 1980). Sin embargo, en dos estudios epidemiológicos de gran relevancia (Framingham (Brand, 1985) y condado de Evans (Levine, 1989) no pudo demostrarse que la hiperuricemia fuese un factor de riesgo cardiovascular independiente de la cardiopatía isquémica.

En un estudio prospectivo realizado en 49.413 hombres entre la población general (edad de 25 a 60 años), se constató que la hiperuricemia (>8,5 mg/dl) aumenta significativamente el riesgo relativo de muerte por infarto del miocardio. Se

observó que este riesgo era aún mayor sí durante las siguientes horas éstos valores de Ácido Úrico seguían en aumento. Los autores concluyen que la hiperuricemia tiene una fuerte asociación con el riesgo relativo de muerte en todas las causas estudiadas y señala al incremento de ácido úrico sérico como un factor de riesgo que reduce la esperanza de vida. (Ward, 1998).

En los pacientes con hipertensión arterial, la vasoconstricción renal y la mayor reabsorción tubular hacen subir el ácido úrico; posteriormente la enfermedad microvascular y la isquemia causan hipoxia tisular, lo cual genera más lactato, y el resultado de todo ello es la reabsorción de urato. Asimismo, en esta enfermedad se da una mayor degradación del trifosfato de adenosina y xantina. La elevada disponibilidad de sustrato induce una sobreexpresión de la xantina oxidasa, y como consecuencia aumenta la generación de ácido úrico y radicales libres de oxígeno.

Una de las razones por las que se tiende a descartar al ácido úrico como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular es que no se ha identificado un mecanismo patogénico asociado capaz de causar lesión vascular. Si bien el depósito de cristales de ácido úrico produce inflamación y puede inducir activación plaquetaria, en las lesiones vasculares esto solo se observa de manera ocasional.

En los síndromes coronarios agudos, una de las formas para estratificar el pronóstico de pacientes con infarto de miocardio (IM) es la escala de Killip-Kimbal, que valora el grado de insuficiencia cardíaca y disfunción hemodinámica del paciente, de acuerdo a la función ventricular residual y lo relaciona con el porcentaje de mortalidad.(Ver anexo 1).

En la presente investigación se determinará los Niveles séricos de Acido Úrico en los pacientes con infarto de miocardio que ingresan a la emergencia del hospital Dr. “Luís Razetti” Barcelona, durante el período Mayo-Noviembre 2008.

Con el fin de evaluar si existe alguna relación entre los niveles séricos de Ácido Úrico en pacientes con infarto agudo de miocardio y su grado de evolución durante el evento, cuantificando estos valores según la escala de Killip –Kimbal. Por tal motivo se plantean las siguientes interrogantes: ¿se correlacionan los valores de Ácido Úrico con el estado clínico del paciente con IM?, ¿estarán éstos asociados con pronóstico adverso en la evolución del IM?, ¿los niveles de Ácido Úrico en pacientes con IM tenderán a poseer alguna predilección en cuanto a grupo etareo y sexo?, ¿cómo será el comportamiento de los niveles de Ácido Úrico si la muestra se toma en diferentes horas, en el momento de ingreso, a la hora y a las 3 horas después del ingreso a la emergencia?

## **1.2 Justificación de la Investigación**

Existen marcadores de riesgo coronario capaces de demostrar una asociación epidemiológica fuerte e independiente con la incidencia de enfermedad coronaria. Entre los nuevos marcadores emergentes se plantea la determinación de ácido úrico, se han descrito trabajos de investigación que apoyan y otros que difieren que el ácido úrico es un marcador de riesgo coronario independiente para la enfermedad cardiovascular. Actualmente el Hospital Luis Razetti de Barcelona carece de trabajos de investigación orientados a establecer una relación entre las concentraciones séricas de ácido úrico y el infarto de Miocardio. Por esta razón, es necesario conocer la incidencia de pacientes con infarto de miocardio con niveles séricos de ácido úrico aumentados que ingresan a la emergencia del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti.

Evaluar esta relación también resulta importante para el empleo efectivo de los medios al alcance del médico, ya que poder realizar una valoración pronóstica del paciente desde el ingreso al servicio de emergencias permitirá brindarle la debida protección, emplear una terapéutica más agresiva y adecuada a cada caso e individualizar el tratamiento para cada situación clínica.

### **1.3 Objetivos**

#### **1.3.1 Objetivo General**

Determinar los niveles séricos de ácido úrico como factor pronóstico en pacientes con infarto de miocardio que ingresan a la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti” durante el período Mayo-Noviembre 2008.

#### **1.3.2 Objetivos Específicos**

1. Relacionar niveles séricos de ácido úrico en pacientes con infarto de miocardio según el tiempo de toma de la muestra
2. Relacionar niveles séricos de ácido úrico con la escala de Killip-Kimbal en pacientes con infarto de miocardio.
3. Relacionar valores séricos de ácido úrico en pacientes con infarto de miocardio según grupo etario y sexo.
4. Determinar factores de riesgo más frecuentes en pacientes con infarto de miocardio.
5. Relacionar la hiperuricemia y el riesgo de letalidad en pacientes con infarto de miocardio.



## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Enfermedad coronaria**

Los trastornos de la circulación coronaria pueden ser producidos por numerosas patologías, dentro de la más frecuente se encuentra la aterosclerosis, pero también otras causas podrían afectar la circulación coronaria como: embolias, arteritis, disección, etc.

La lesión aterosclerótica característica es la placa de ateroma. La aterosclerosis es una enfermedad generalizada que se caracteriza por la formación de ateromas en la pared de las arterias de tamaño grande o intermedio; a diferencia de otras lesiones vasculares, se localiza fundamentalmente en la íntima arterial. La aterosclerosis es el resultado de una compleja interacción entre el flujo, la sangre y el propio vaso; interacción en la que intervienen, en mayor o menor grado, diferentes procesos como la inflamación endotelial, acumulación sub-endotelial de colesterol, acumulación sub-intimal de macrófagos, infiltración y diferenciación de células musculares lisas, responsables de un aumento del tejido conectivo, daño endotelial y formación de trombos plaquetarios.

Todo ello, origina una placa aterosclerótica, que disminuye las propiedades antitrombogénicas y vasodilatadoras del endotelio y produce estenosis luminal con disminución de la reserva coronaria, el grado de isquemia y la intensidad de los síntomas isquémicos se relacionan con la magnitud de las estenosis coronarias. (Farreras, 1998).

La isquemia es una situación producida por la privación de oxígeno y la eliminación inadecuada de los metabolitos; desde un punto de vista práctico, la isquemia del miocardio se debe casi siempre a una disminución del flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias. Por este motivo, las manifestaciones clínicas y las consecuencias anatomopatológicas de la isquemia coronaria se denominan indistintamente cardiopatía isquémica o enfermedad coronaria. De igual forma, la reducción del flujo coronario es secundaria, en la mayoría de los casos, a lesiones ateroscleróticas; ello explica que los términos cardiopatía coronaria y aterosclerosis coronaria, aunque no son sinónimos, se empleen como tales. (Braunwald, 2006), epidemiológicamente se reconocen tres formas de enfermedad coronaria:

1. Angina de pecho
2. Infarto agudo del miocardio
3. Muerte súbita cardiaca

La angina se define como el dolor, opresión o malestar, por lo general torácico, atribuible a la isquemia miocárdica transitoria. Es un concepto exclusivamente clínico y su diagnóstico se basa en las características y circunstancias que acompañan el dolor. El mecanismo que provoca la isquemia no siempre es el mismo; con frecuencia se trata de un aumento de las necesidades de oxígeno, provocado por los cambios en la presión arterial y la frecuencia cardíaca (ejercicio y emociones), en un paciente con lesiones ateroscleróticas, mientras que en otras ocasiones el dolor sobreviene sin causa aparente, sugiriendo que se ha producido una reducción espontánea del aporte de oxígeno. (Farreras, 1998).

Las circunstancias en que aparece el dolor anginoso indican en líneas generales el mecanismo que lo provoca y, a su vez, el conocimiento de éste permite individualizar el tratamiento. Atendiendo a estos criterios, se han propuesto diferentes clasificaciones.

La Sociedad Española de Cardiología distingue tres tipos de angina: angina de esfuerzo, de reposo y mixta.

La angina de esfuerzo es provocada por la actividad física o por otras situaciones que implican un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno. Suele ser breve y desaparecer al interrumpir el ejercicio o con la administración de nitroglicerina. Se denomina inicial si su antigüedad es inferior a un mes, progresiva si ha empeorado durante el último mes en cuanto a frecuencia, intensidad, duración o nivel de esfuerzo en que aparece, y, finalmente, estable si sus características y la capacidad funcional del paciente no se han modificado en el último mes.

La angina de reposo se produce de manera espontánea, sin relación aparente con los cambios en el consumo de oxígeno del miocardio; su duración es variable y en ocasiones los episodios son muy prolongados y el cuadro simula un infarto de miocardio. La angina variante, vasoespástica o angina de Prinzmetal es una variedad de la angina de reposo, caracterizada por una elevación transitoria del segmento ST del Electrocardiograma (ECG) durante las crisis.

La angina mixta es aquella en la que coexisten la angina de esfuerzo y la de reposo, sin un claro predominio de una de ellas.

Algunos tipos de angina de pecho se consideran formas inestables de la enfermedad coronaria, ya que su evolución es imprevisible y el pronóstico intermedio entre el de la angina de esfuerzo estable y el infarto de miocardio. (SEC, 2001).

## **2.2 Infarto de Miocardio (IM)**

El Infarto de miocardio es la consecuencia de la privación del aporte sanguíneo al corazón durante un período de tiempo lo suficiente como para producir alteraciones estructurales y necrosis del miocardio. Con este término se designa la necrosis miocárdica aguda de origen isquémico, secundaria generalmente a la oclusión trombótica de una arteria coronaria.

A pesar de algunas observaciones previas aisladas, se atribuye a HERRICK la primera descripción del cuadro clínico del infarto de miocardio (Hopkins, 1996). Durante muchos años fue un diagnóstico poco frecuente, pero tras la difusión de la electrocardiografía clínica pasó a considerarse una de las primeras causas de muerte en muchos países.

La localización y el grado de infarto dependen de la distribución anatómica del vaso ocluido, la presencia de lesiones estenóticas adicionales y lo adecuado de la circulación colateral. La variación individual de la anatomía coronaria y la presencia de vasos colaterales, pueden hacer que sea imprecisa la predicción de la anatomía coronaria por localización del infarto. (Braunwald, 2006).

## **2.3 Patogénesis de la cardiopatía isquémica (CI)**

Respecto a la patogénesis de la CI, Ross integró las 2 teorías clásicas existentes (Von Rokitansky (1852) y Virchow (1856)) y relacionó el inicio de la arterioesclerosis con un mecanismo de respuesta al daño sufrido por la intima vascular.

Fuster en 1957 propuso una clasificación fisiopatológica, que refleja adecuadamente la formación y evolución de la lesión vascular coronaria, y su relación

con la evolución de la CI. Esta clasificación distingue 3 estadios evolutivos en la patogénesis de la CI:

Tipo 1: se evidencia una alteración endotelial, fundamentalmente debida a turbulencias del flujo sanguíneo que provoca el acumulo de lípidos y monocitos

Tipo 2: aparición de una denudación de la capa íntima, con adhesión de plaquetas por liberación de productos tóxicos de los macrófagos; se produce una lesión fibrosa de la íntima, que es recubierta por una cápsula de tipo lipídico. Cuando se rompe esta cápsula se inicia la siguiente fase.

Tipo 3: en esta última fase, la denudación endotelial penetra hasta la capa media, dejando al descubierto el colágeno, que será responsable de la activación de la trombosis. Cuando los trombos formados son grandes, pueden llegar a ocluir la luz vascular o desprenderse e impactar en un territorio distal de la circulación coronaria, provocando la isquemia del tejido miocardio. (Journal 1999).

Los estudios de Maseri en 1934 demostraron que la vasoconstricción es otro factor importante en el desarrollo de los síndromes coronarios. Los mecanismos que relacionan el proceso aterosclerótico y la vasoconstricción hacen referencia a un desequilibrio entre las sustancias que causan relajación de las fibras musculares lisas vasculares (endotelium-derived relaxing factor (EDRF), prostaciclina, acetilcolina y bradicinina), y sustancias constrictoras (tromboxano A<sub>2</sub>, serotonina plaquetaria y trombina). En circunstancias normales, predomina la relajación mediada por el EDRF; cuando se daña el endotelio, la contricción puede predominar, agravando la obstrucción vascular arteriosclerótica.

Una vez establecido el cese del flujo sanguíneo, la lesión miocárdica es reversible durante los primeros 15-30 minutos. Después y, hasta las 3-6 horas, se establece una zona de necrosis desde el subendocardio al subepicardio donde la

circulación colateral es más importante. El grado de recuperación del músculo es inversamente proporcional a la duración de la isquemia. Una vez instaurada la necrosis se produce una pérdida localizada de la función miocárdica que altera la función ventricular en pocos minutos, provocando la reducción del gasto cardiaco y de la fracción de eyección. (Journal, 1999)

En los últimos tiempos, se está desarrollando una nueva visión del proceso fisiopatológico de la arterioesclerosis como un proceso esencialmente inflamatorio.

Esta visión revitaliza una de las más antiguas teorías etiopatogénicas de la enfermedad, según la cual es concebible que ciertos agentes infecciosos puedan actuar como un desencadenante de este proceso inflamatorio que deriva en arterioesclerosis.

Una vez más se difuminaría la división tradicional entre las enfermedades infecciosas y las enfermedades crónicas no transmisibles, de las que la enfermedad cardiovascular es una de sus representa más emblemáticas. Estas infecciones actuaran como factores, indicadores o coadyuvantes de la lesión endotelial y la acumulación de lípidos en la placa arteriosclerótica. En la actualidad la mayor parte de estudios epidemiológicos y experimentales se han centrado en el posible efecto aterogénico de diversos organismos (Citomegalovirus, *Chlamydia pneumoniae* y *Helicobacter pylori*) (Journal 1999).

#### **2.4 Anatomía patológica.**

La lesión histológica fundamental en el infarto de miocardio es la necrosis isquémica, ausente en la angina de pecho debido a que, en ésta, por la menor duración e intensidad de la isquemia, no se llega a la muerte celular. Tras la necrosis se producen la eliminación del tejido necrótico y la organización y cicatrización del infarto.

Al principio, las lesiones son exclusivamente microscópicas y consisten en una ondulación de las fibras musculares; a las 6 h se observan edema, depósito de grasa en los miocitos y extravasación de hematíes; a las 24 h hay fragmentación e hialinización de las fibras musculares, con pérdida de la estriación normal y eosinofilia (necrosis por coagulación). Simultáneamente se inicia una reacción inflamatoria con un infiltrado leucocitario que persiste 2-3 semanas. Al comienzo de la segunda semana la zona es invadida desde la periferia por capilares y tejido conjuntivo; la producción de colágeno convierte el tejido de granulación en una cicatriz fibrosa en el término de 6 a 8 semanas.

El infarto puede abarcar todo el espesor de la pared, en cuyo caso se denomina transmural, o bien limitarse al tercio o a la mitad interna de ella, lo que se conoce como infarto subendocárdico o no transmural. La necrosis afecta, prácticamente en todos los casos, el ventrículo izquierdo, aunque puede extenderse al ventrículo derecho o a las aurículas; su tamaño oscila entre unos centímetros y el 50% o más de la masa ventricular. (Braunwald, 2006)

Las arterias coronarias presentan, en la mayoría de los casos (95%), lesiones ateroscleróticas obstructivas. En los infartos transmurales, la arteria que irriga la zona del infarto se encuentra ocluida con frecuencia por un trombo fresco, único, de unos 2-3 cm, adherido a una placa aterosclerosa, que casi siempre muestra lesiones agudas, como fisuración o rotura de la íntima y hemorragias.

## **2.5 Factores de riesgo**

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial y compleja a la que se han asociado múltiples factores de riesgo. Los estudios epidemiológicos de los últimos 50 años, que comenzaron con el estudio de “Framingham”(Dawber y Kawel, 1966) identificaron a la hipercolesterolemia, la hipertensión, la hiperglucemia y el tabaquismo como los factores de riesgo “mayores” o “causales” de las enfermedades

cardiovasculares. Otros trabajos de investigación posteriores han dado a conocer nuevos factores de riesgo como la hipertrigliceridemia, la hiperhomocisteinemia y la concentración elevada en sangre de ciertos factores de coagulación y de lipoproteína. Aunque la mayoría de estos factores presentan una asociación con el proceso aterosclerótico, el mecanismo por el cual conduce al desarrollo de la enfermedad aterosclerótica no está claramente establecido por lo que se conocen como factores de riesgo “condicionales”.

Otros factores como la obesidad, el sedentarismo, el sexo masculino, los antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares y los factores psicosociales se consideran como factores predisponentes ya que pueden empeorar o agravar las consecuencias de los factores de riesgo mayores (Grundy et al., 1999). El avance en el conocimiento de la predisposición genética ha permitido una clasificación más completa de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en dos categorías:

1.- Factores con componente genético

2.- Factores ambientales

- Factores de riesgo con componente genético asociados a las enfermedades cardiovasculares (Lusis, 2000)

- Concentraciones bajas de proteínas de alta densidad-HDL(Gordon y Rifikind, 1989)
- Concentraciones elevadas de lipoproteínas(a) (Kronenber et al., 1999)
- Presión arterial elevada (Assmann et al., 1999) (Luft, 1998)
- Concentraciones elevadas de homocisteinemia (Gerhard y Duell, 1999)
- Antecedentes familiares (Goldbourt Neufeld, 1988)
- Diabetes y obesidad (Assmann et al., 1999)
- Factores homeostáticos (Assmann et al., 1999)
- Depresión y trastorno del comportamiento (Glassman y Shapiro, 1998)
- Sexo masculino (Nathan y Chaudiri, 1997)



- Inflamación (Kugiyama et al., 1999)
- Síndrome metabólico (Lusis et al., 1998)
- Factores de riesgo ambientales asociados a las enfermedades cardiovasculares (Lusis, 2000)
- Dieta rica en grasa saturada y colesterol (Assmann et al., 1999)
- Tabaquismo (Assmann et al., 1999)
- Concentraciones bajas de antioxidantes (Stienberg y Witzmun., 1999)
- Sedentarismo (Assmann et al., 1999)
- Agentes infecciosos (Hu et al., 1999)

## **2.6 Clasificación de IM**

Los infartos a menudo se clasifican como transmural, si se observó la evolución electrocardiográfica clásica de elevación del segmento ST y ondas Q, ó no transmural o subendocárdico, si se produjeron dolor, elevaciones de enzimas y cambios del segmento ST y la onda T. en ausencia de nuevas ondas Q. Sin embargo, en el examen patológico, a la mayor parte de los infartos afecta predominantemente el subendocardio y es común cierta extensión transmural aún en ausencia de ondas Q.

Una mejor clasificación consiste en Infarto de onda Q comparado con infarto sin onda Q. Este último generalmente se debe a la oclusión incompleta o a la lisis espontánea del trombo y a menudo significa la presencia de miocardio adicional en riesgo; que se relaciona con una incidencia más alta de reinfarto e isquemia recurrente.

El tamaño y localización anatómica de un infarto determina el curso agudo, las complicaciones tempranas y el pronóstico a largo plazo. La estabilidad hemodinámica se relaciona con el grado de necrosis. En infartos pequeños, la función cardíaca resulta normal mientras que con daño más extenso puede presentarse

insuficiencia cardíaca e hipotensión (choque cardiogénico). El principal objetivo del tratamiento temprano es prevenir la extensión de un infarto y la lesión miocárdica subsecuente. (Farreras, 1999).

## **2.7 Efectos de la Isquemia sobre el Miocardio**

- Metabólicos: hay un aumento de los contenidos de lactato y disminución del pH, del ATP, y de los creatinfosfatos
- Mecánicos: hay disminución de la contractibilidad y de la distensibilidad en la zona isquémica. Puede haber falla ventricular aguda, disfunción del músculo papilar
- Eléctricos: se producen cambios en los potenciales de reposo y de acción, lo que se traduce en inestabilidad eléctrica y arritmias. La isquemia suele tener traducción electrocardiográfica, pudiendo aparecer ondas T negativas, desnivel negativo del segmento ST(isquemia sub-endocardica) o desnivel positivo del segmento ST (isquemia transmural)

## **2.8 Cuadro Clínico**

### **2.8.1 Síntomas**

1. Dolor premonitorio: La tercera parte de los pacientes proporciona un antecedente de alteración en el patrón de angina, inicio reciente de angina típica o atípica, o sensación de “indigestión” poco común en el pecho.

2. Dolor del Infarto: La mayor parte de los infartos se produce en reposo a diferencia de los episodios anginosos y con mayor frecuencia en las primeras horas de la mañana. El dolor resulta similar a la angina, en localización e irradiación, pero es

más intenso y aumenta de intensidad máxima en el transcurso de unos cuantos minutos, o más tiempo. La nitroglicerina tiene poco efecto, y aún los narcóticos quizás no alivien el dolor.

3. Síntomas relacionados: Los pacientes pueden manifestar un frío, sentirse débiles y aprensivos y moverse constantemente en búsqueda de una posición de comodidad. Prefieren no estar recostados tranquilamente. Pueden presentarse síncope, disnea, ortopnea, tos, sibilancias, náuseas y vómito o timpanismo abdominal aisladamente o en cualquier combinación.

4. Infarto Indoloro: En una minoría de casos no hay dolor o es menor y encubierto por las complicaciones inmediatas. Hasta 25% de los infartos se detecta en el ECG regular, sin que se haya presentado un episodio agudo que pueda recordarse.

5. Muerte súbita y arritmias tempranas: Cerca de 20% de los pacientes con infarto agudo morirá antes de llegar al hospital; éstas suelen suceder durante la primera hora y se deben principalmente a fibrilación ventricular. (Braunwald, 2006)

### **2.8.2 Signos**

1. Generales: Los pacientes suelen parecer ansiosos y a menudo sudan profusamente. La frecuencia cardíaca puede variar desde una bradicardia de grado muy manifiesto (más comúnmente en el infarto inferior) hasta taquicardia causada por aumento en la actividad del sistema nervioso simpático, gasto cardíaco bajo o arritmia. La presión sanguínea puede ser alta, especialmente en hipertensos previos o baja en pacientes con choque. La insuficiencia respiratoria suele indicar insuficiencia cardíaca. Puede haber fiebre, de ordinario de grado bajo después de 12 horas y persistir durante varios días.

2. Tórax: La presencia de campos pulmonares claros es buen signo pronóstico, pero los estertores de las bases son comunes y no indican necesariamente insuficiencia cardíaca. La presencia de estertores, más intensos o de sibilancias difusas sugiere edema pulmonar.

3. Corazón: El examen cardíaco suele ser no muy anormal. El galope auricular (S4) es la regla, mientras que el galope ventricular (S3) es menos común e indican una disfunción significativa del ventrículo izquierdo. Los soplos de regurgitación mitral son comunes y suelen indicar disfunción del músculo papilar o rara vez su rotura. Y representan mal pronóstico en la evolución de la enfermedad.

4. Extremidades: De ordinario no hay edema. La cianosis y la temperatura fría indican un gasto cardíaco bajo. Deben anotarse los pulsos periféricos, ya que el choque o las embolias pueden alterar el examen más adelante. (Braunwald, 2006)

## **2.9 Datos de Laboratorio**

Frecuentemente se desarrolla leucocitosis de 10,000-20,000/ml en el segundo día y desaparece en el transcurso de una semana. La prueba diagnóstica más valiosa es la medición seriada de enzimas cardíacas. Se han desarrollado nuevas valoraciones que incluyen las determinaciones cuantitativas de CPK-MB, Troponina T, Troponina I, y Mioglobina. Todas resultan sumamente específicas para necrosis cardíaca, aunque pueden estar aumentadas después de episodios isquémicos intensos y con daños del músculo esquelético. Las isoformas de CPK-MB aparecen en el suero 3 horas después del comienzo del IM, pico máximo a las 18-20 horas, persistiendo elevada al menos 2 días. La Troponina T es altamente sensible y también se elevan a partir de las tres horas después del comienzo del IM con valor máximo a las 16 horas, desciende bruscamente a las 48 horas y puede detectarse a lo largo de 7-14 días. La Mioglobina es la primera enzima que se eleva en un plazo de 2 horas del comienzo

del IM alcanzando su pico máximo a las 8 horas y descendiendo a las 18 horas también se puede medir la Proteína C Reactiva (PCR) cuantitativa. En la actualidad no se recomienda el empleo de rutina de la LDH y la GOT en los pacientes con IM.

### **2.10 Electrocardiografía**

La mayoría de los pacientes con infarto tienen cambios ECG y es poco común un trazo normal. La evolución clásica de los cambios es la presencia de ondas T picudas (“hiperagudas”), elevación del segmento ST, desarrollo de onda Q, e inversión de onda T. Esto puede producirse en el transcurso de unas cuantas horas a varios días. La evolución de nuevas ondas Q (>30 mseg de duración y 25% de la amplitud de la onda R) es diagnóstica, pero las ondas Q no se presentan en 30-50% de los infartos agudos (subendocárdicos o infartos sin onda Q).

Si estos pacientes tienen una presentación clínica típica, cambios enzimáticos cardíacos característicos y cambios del segmento ST (de ordinario depresión) o inversión de onda T que dure cuando menos 48 horas, se clasifican como infarto sin onda Q. (Braunwald, 2006).

### **2.11 Ecocardiografía**

La ecocardiografía proporciona evaluación conveniente de la función regional y global ventricular izquierda en la cama del enfermo. Esto puede ayudar en el diagnóstico y tratamiento del infarto; la ecocardiografía se ha utilizado con éxito para establecer el criterio acerca de la admisión y tratamiento de pacientes con sospecha de infarto, ya que los movimientos normales de la pared hacen que un infarto sea improbable. Tal vez la ecocardiografía Doppler sea el procedimiento más conveniente

para diagnosticar regurgitación mitral o defecto del tabique ventricular post-infarto. (Braunwald, 2006).

## **2.12 Metabolismo del Ácido Úrico**

En el Humano las purinas tienen dos orígenes distintos. Proceden en parte de los alimentos ingeridos. Derivan por otro lado de la síntesis de intermediarios anfibólicos. Las purinas y nucleótidos purínicos ingeridos a diario con la dieta una vez en la luz intestinal, son hidrolizados por diversas enzimas pancreáticas. Algunos son degradados hasta bases purínicas libres mientras que otros lo son solo hasta nucleósidos de purina que se absorben intactos a través de la mucosa intestinal. El catabolismo de las nucleoproteínas da lugar a la formación, por oxidación de las bases purínicas, de ácido úrico como producto metabólico final en el ser humano, primates y otras especies. Sin embargo en muchos vertebrados el ácido úrico se degrada a Alantoina por la acción de la Urato oxidasa.

El ácido úrico se trata de un ácido débil, con  $pK_{as}$  de 5.75 y 10.3. Los nucleótidos de purina, el monofosfato de adenosina (AMP) y el monofosfato de guanidosina (GMP), son disociados inicialmente por la pérdida del grupo fosfato a través de la 5-nucleotidasa. El AMP genera adenosina la cual es desanimada a inosina por la adenosin desaminasa. La inosina se hidroliza por una Nucleotidasa produciendo hipoxantina y D- ribosa. La hipoxantina es oxidada a xantina y después a ácido úrico por medio de la xantina Oxido reductasa. Por otro lado, el GMP es hidrolizado por la 5- nucleotidasa y de ello resulta la guanosina, que posteriormente se escinde en guanina y d-ribosa, mediante una nucleotidasa. La guanina es hidrolizada por la guanina desaminasa y genera la xantina, la cual finalmente se oxida a ácido úrico por medio de la xantina oxidoreductasa. La ruta de la degradación de ambas purinas converge cuando se degradan hasta convertirse en xantina. Así, el paso

limitante en la formación de ácido úrico es la oxidación de la xantina que tiene lugar gracias a la xantina oxidoreductasa.

La xantina oxidoreductasa, es una metaloflavoproteína ampliamente distribuida en diferentes especies desde las bacterias hasta el hombre. Ha sido estudiada por su relación con la producción de especies reactivas del oxígeno, fenómeno implicado con el daño oxidativo presente en varios estados patológicos. La inducción de la síntesis de esta enzima por citoquinas inflamatorias, y la detección de un aumento de su actividad durante el daño por isquemia - reperfusión miocardio y en otros tejidos, apoyan la hipótesis de su participación en el daño tisular por estrés oxidativo (Nelson, 2000. Principles of biochemistry. Leninger).

Los uratos, son la forma ionizada del ácido úrico, predominan en el plasma, líquido extracelular y líquido sinovial, de manera que aproximadamente 98% de los mismos se encuentra en forma de urato monosódico y está libre, a un pH de 7.4. El urato monosódico es fácilmente dializable del plasma. Menos del 5 % de los uratos se unen a las proteínas plasmáticas y tiene escaso significado fisiológico. La concentración plasmática de urato varía en función de la edad y sexo. La mayoría de los niños presenta una concentración entre 180 y 240  $\mu\text{mol/L}$  (3.0 a 4.0 mg/100 ml). La concentración aumenta durante la pubertad en los varones, pero en las mujeres permanece baja, hasta la menopausia. Las concentraciones plasmáticas medias de urato en varones adultos y mujeres pre menopáusicas son de 415 y 360  $\mu\text{mol/L}$  (6.8 y 6.0 mg/100 ml), respectivamente. Después de la menopausia, las concentraciones en mujeres se elevan hasta alcanzar aproximadamente las de los varones. En adultos, las concentraciones se elevan de forma estable con el tiempo y varían en función de la talla, peso corporal, tensión arterial, función renal y consumo de alcohol.

El plasma se satura con urato monosódico a una concentración de 415  $\mu\text{mol/L}$  (6.8 mg/100 ml) a 37°C. Por tanto, a concentraciones superiores, el plasma se

encuentra sobresaturado y existe la posibilidad de precipitación de cristales de urato. Sin embargo, la precipitación a veces no se produce ni siquiera ante concentraciones plasmáticas de urato de hasta  $4\ 800\ \mu\text{mol/L}$  ( $80\ \text{mg}/100\ \text{ml}$ ), quizá por la presencia de sustancias solubilizadoras en el plasma.

Aunque la síntesis de los nucleótidos de purina y su degradación tienen lugar en todos los tejidos, el urato sólo se sintetiza en los tejidos que contienen xantinoxidasa, sobre todo el hígado y el intestino delgado. La síntesis de uratos varía en función del contenido de purinas del alimento y de las velocidades de biosíntesis, degradación y salvamento de purinas. En condiciones normales, entre dos terceras y tres cuartas partes del urato ( $0,4\text{-}1,2\ \text{g}/\text{día}$ ) se eliminan a través de los riñones, y gran parte del urato restante lo hace a través del intestino.

El urato se filtra libremente en el glomérulo y entran al túbulo proximal a una concentración semejante a la del plasma. Los varones con una función renal normal eliminan menos de  $3.6\ \text{mmol}/\text{día}$  ( $600\ \text{mg}/\text{día}$ ) cuando toman una dieta sin purinas. Así, la hiperuricemia de las personas que eliminan más ácido úrico al día, mientras consumen una dieta sin purinas, se debe a la sobreproducción de purinas, y en aquéllas que eliminan menos se debe a reducción de la eliminación. Si el estudio se realiza mientras el paciente sigue una dieta normal, se puede establecer el límite de  $4.2\ \text{mmol}/\text{día}$  ( $800\ \text{mg}/\text{día}$ ) como valor de discriminación. (Nelson, 2000. Principles of biochemistry. Leninger).

### **2.13 Niveles séricos de Acido Úrico y cardiopatía Isquémica**

La hiperuricemia se puede definir como una concentración plasmática (o sérica) de urato mayor de  $420\ \mu\text{mol/L}$  ( $7.0\ \text{mg}/100\ \text{ml}$ ).



Los niveles séricos de ácido úrico aumentan por dos posibles mecanismos: aumento de la síntesis –que suele acompañarse de excreción renal aumentada y mayor incidencia de nefrolitiasis– o disminución de la excreción renal por una disminución del aclaramiento de ácido úrico, que es el mecanismo más común. (Ver anexo 4).

En la actualidad una proporción significativa de la investigación en aterotrombosis está enfocado en la identificación de células inflamatorias, citocinas (CIT), moléculas de adhesión y reactantes de la fase aguda, entre otros marcadores inflamatorios, ya sea a nivel celular, molecular, en tejidos vasculares o en sangre, tanto en la fase inicial como en las etapas más crónicas de la enfermedad (Toss, 1997).

En la Patología coronaria se ha observado que se alteran las concentraciones plasmáticas de diversas proteínas ligadas a la "respuesta aguda", de citocinas y moléculas de adhesión, todo ello propio del proceso inflamatorio. En diversos estudios se ha sugerido que con la investigación de diversos marcadores de inflamación se podría obtener un cierto conocimiento sobre el pronóstico de la enfermedad. (Ferreiros, 1999).

Hace casi 50 años se reconoció que los pacientes con cardiopatía isquémica, presentaba un aumento de la concentración sérica de uratos (hiperuricemia). (Gerffer, 1951) El ácido úrico está implicado en la agregación y adhesividad plaquetaria, en mecanismos de inflamación y podría estar implicado en la génesis de la hipertensión arterial. (NHANES I, 2000) La hiperuricemia prolongada ( $\geq 7,0$  mg/dl) puede dar lugar a una afección articular y/o renal inherentes a la escasa solubilidad del urato.

La síntesis de ácido úrico se acompaña de una significativa formación de radicales libres de oxígeno como consecuencia de la transformación de hipoxantina

en xantina, y de xantina en ácido úrico (McCord, 1985). En condiciones de hipoxia y cuando existe isquemia tisular se produce un aumento de la degradación de nucleótidos de adenina, lo que determina una mayor síntesis de hipoxantina y de xantina. Esto sucede, probablemente, porque la deficiencia de oxígeno limita la síntesis mitocondrial de adenosín trifosfato (ATP) a partir de adenosín difosfato (ADP). El ADP y el adenosín monofostato (AMP) no utilizados en la síntesis mitocondrial de ATP pueden ser catabolizados por la vía degradativa de los nucleótidos purínicos hacia la síntesis de ácido úrico (Puig, 1989).

Los estados de isquemia tisular instauran dos circunstancias patológicas bien definidas: a) mayor tasa de catabolismo de nucleótidos de adenina con el consiguiente aumento de la síntesis de ácido úrico y b) formación de radicales libres de oxígeno (iones superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo), que pueden contribuir al daño tisular. (Fox, 1985) Diversos ensayos clínicos han demostrado la superioridad del alopurinol frente al placebo en cirugía cardíaca (Rashid, 1991).

La enzima xantina oxidasa se localiza en casi todos los tejidos y puede generar radicales superóxido bajo circunstancias muy diversas, no todas conocidas. De hecho, la inhibición de la xantina oxidasa sigue de un marcado descenso del tono microvascular y de la presión arterial en la rata espontáneamente hipertensa (Suzuki, 1998). Los valores de radicales libres de oxígeno circulantes se encuentra incrementados en los enfermos con HTA esencial y en los normotensos con predisposición a padecer HTA. (Lacy, 1998).

En comparación con individuos normouricémicos, los pacientes con hiperuricemia tenían un riesgo 10 veces mayor de padecer cardiopatía isquémica o HTA esencial (Fessel, 1980).

Los sujetos hipertensos también presentan un riesgo mayor de padecer gota y, de hecho, la incidencia de gota es tres veces superior en la población hipertensa que en los sujetos normotensos (Campion, 1987). Sin embargo, en dos estudios epidemiológicos de gran relevancia Framingham (Brand, 1985) y condado de Evans (Levine, 1989) no pudo demostrarse que la hiperuricemia fuese un factor de riesgo cardiovascular independiente de la cardiopatía isquémica.

## **CAPITULO III: METODOLÓGIA DE LA INVESTIGACIÓN**

### **3.1 Tipo de Investigación**

La presente investigación es de tipo descriptivo transversal prospectivo bajo el diseño de trabajo de campo, donde se evaluaron los niveles séricos de ácido úrico dentro de una población real representada por pacientes con infarto de miocardio. La fuente de datos fue obtenida de los pacientes que acudieron a la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti”. en el periodo de Mayo-Noviembre 2008.

### **3.2 Área de Estudio**

Emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti” en Barcelona, Estado Anzoátegui.

### **3.3 Universo**

Pacientes con diagnóstico actual de infarto de miocardio que acuden a la Emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti” de Barcelona, Estado Anzoátegui.

### **3.4 Muestra**

La muestra estuvo conformada por sesenta (60) pacientes, éstos debían reunir criterios clínicos y paraclínicos de síndrome coronario agudo expresado en Infarto de Miocardio.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propone que deben estar presentes al menos dos de los siguientes criterios para el diagnóstico de Infarto de Miocardio:

Síntomas sugestivos de isquemia, cambios isquémicos en el electrocardiograma (ECG) o incremento de los biomarcadores de necrosis miocárdica.

A partir del año 2000 y hasta la actualidad los criterios han sido establecidos a través de un consenso de la ESC/AHA/ACC, como siguen:

### **3.5 Criterios de IM, IM en evolución o IM reciente, cualquiera de los 2 siguientes**

1. Incremento típico y caída gradual de la Troponina o un ascenso y descenso rápido de la CK-MB con al menos uno de los siguientes: síntomas isquémicos, desarrollo de onda Q patológica en el ECG, cambios en el ECG indicativos de isquemia (elevación o depresión del ST) o intervención arterial coronaria.
2. Hallazgos patológicos de IM.

### **3.6 Criterios de un IM establecido, cualquiera de los siguientes**

1. Desarrollo de una nueva onda Q patológica en la serie electrocardiográfica. El paciente puede o no recordar los síntomas previos. Los biomarcadores de necrosis pueden haberse normalizado, dependiendo del tiempo que haya transcurrido desde el desarrollo del infarto.
2. Hallazgos patológicos de IM establecido

### **3.7 La muestra seleccionada debería cumplir con los siguientes criterios de inclusión**

1. Dolor típico de infarto agudo de miocardio
2. Determinación de marcadores enzimáticos de necrosis cardiaca
3. Cuadro clínico con un tiempo menor de 48 horas para la toma de la muestra.

### **3.7 Criterios de exclusión**

1. Pacientes con Insuficiencia Renal
2. Enfermedades cardiacas previas como: miocardiopatias, insuficiencia cardiaca crónica, trastornos del ritmo, endocarditis
3. Uso de diuréticos: tiazídicos, furosemida y otros diuréticos de asa
4. Gota y farmacoterapia para Gota con: Probenecid, Sulfinpirazona y Alopurinol.
5. Uso de fármacos que disminuyen la eliminación del ácido úrico: Etanol, Ciclosporina, Etambutol, Pirazinamida, Aspirina (en dosis bajas), Levodopa, Ácido Nicotínico
6. Enfermedades linfoproliferativas y mieloproliferativas.
7. Tratamiento quimioterapéutico.

### **3.8 Formularios utilizados**

A todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se les realizó una ficha de registro, obtenida a través de la observación y de las entrevistas realizadas. Para ello se elaboró el siguiente formulario (ver anexo 2); estos datos fueron recogidos directamente por los investigadores, previo consentimiento informado (ver anexo 3).

### **3.9 Materiales y métodos**

Para el procesamiento y almacenamiento de la muestra se utilizó: tubos secos (100 tubos), rejillas, jeringas descartables, guantes descartables, torundas, centrífuga, nevera, reactivos.

### **3.10 Toma de muestra**

A los pacientes con infarto de miocardio se les fue extraída 3 muestras de 3 ml de sangre, al momento de ingreso, a la hora y luego a las 3 horas de haber ingresado a la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti”, previa asepsia y antisepsia por punción venosa en el área antebraquial de cualquier miembro superior, teniendo consentimiento informado para su realización (Anexo 3). La muestra recolectada se introdujo en tubos de ensayo seco, rotulado con la fecha y número correspondiente a la misma. Estas, se procesaron en el Laboratorio del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti”.

### **3.11 Cuantificación del ácido úrico**

Para la cuantificación del Acido úrico el laboratorio del hospital Dr. Luis Razetti de Barcelona cuenta con un Reactivo Líquido Estable de Ácido Úrico: ACCULINE PLUS™.

### **3.12 Uso previsto**

Este reactivo está pensado para la determinación cuantitativa in vitro del Ácido Úrico en el suero o en la orina humana.

### 3.12.1 Metodologías

Este reactivo se basa en los métodos de Trivedi y Kabasakalian **4, 5** con un ensayo del peróxido de Trinder<sup>6</sup> modificado usando ácido 2,4,6-tribromo-3-hidroxibenzoico (TBHB).

Las series de reacciones implicadas en el sistema de ensayo son las siguientes:  
Uricasa.

1.  $\text{Ácido Úrico} + \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{Alantoína} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$   
Peroxidasa
2.  $2\text{H}_2\text{O}_2 + 4\text{-AAP} + \text{TBHB} \longrightarrow \text{Quinonimina} + \text{H}_2\text{O}$

- El ácido úrico se oxida hasta alantoína por la acción de la uricasa, produciéndose H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.
- El peróxido reacciona con la 4-aminoantipirina (4-AAP) y con el TBHB en presencia de peroxidasa con lo que se produce un tinte de quinonimina. El cambio de la absorción a 520 nm (520-550 nm) resultante es proporcional a la concentración de ácido úrico en la muestra.

### 3.12.2 Composición del Reactivo

*Ingredientes activos Concentración*

4-Aminoantipirina 0.5 mmol/L

TBHB 1.75 mmol/L

Uricasa (Bacillus Sp.) > 35 U/L

Peroxidasa (de rábano) > 1300 U/L

Tampón



pH  $8.25 \pm 0.1$  a  $20^{\circ}\text{C}$ .

### 3.12.3 Preparación del Reactivo

El reactivo se suministra listo para su uso.

### 3.12.4 Estabilidad y Almacenamiento

Cuando se almacena refrigerado a  $2-8^{\circ}\text{C}$ , el reactivo es estable hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta de la botella y de la caja del kit.

Indicios del deterioro del reactivo:

- Turbidez
- Absorbancia del reactivo  $> 0.5$  UA a 520 nm, y/o
- Imposibilidad de recuperar los valores de control dentro del intervalo asignado.

**Almacenamiento:** Las muestras de suero son estables durante al menos 3 días a temperatura ambiente ( $18-25^{\circ}\text{C}$ ) y durante al menos 6 meses congeladas.<sup>2</sup> La orina estabilizada se puede almacenar a temperatura ambiente durante 5 días.<sup>7</sup>

### Equipos adicionales necesarios

- Pipetas para administrar volúmenes medidos con precisión.
- Un analizador químico clínico capaz de mantener una temperatura constante ( $37^{\circ}\text{C}$ ) y de medir la absorbancia a 520 nm.
- Consumibles específicos del analizador, por ejemplo: copas para muestras.
- Material de control de ensayos normales y anormales.

- Calibrador o patrón acuoso adecuado (véase la sección de calibración).

### **Parámetros del sistema**

Temperatura 37°C

Longitud de onda primaria 520 nm (520-550 nm)

Longitud de onda secundaria 600 - 660 nm

Tipo de ensayo Punto final

Dirección Incremento

Muestra: Proporción de reactivo 1: 50

Vol de reactivo 150 µL

Tiempo de incubación 300 segundos

Límites del blanco de reactivo Bajo 0.0 UA

(520nm, paso de luz de 1cm) Alto 0.5 UA

Linealidad 0.03-1.50 mmol/L (0.5-25.2 mg/dL)

Sensibilidad 0.42 ÅA por mmol/L

(520nm, paso de luz de 1cm) 0.025 ÅA por mg/dL

### **3.13 Cálculos**

En general, el instrumento calcula los resultados de forma automática, como sigue:

Absorbancia del desconocido

Ácido Úrico =  $\frac{\text{Absorbancia del desconocido}}{\text{Absorbancia del estándar}}$  x Valor del estándar

Absorbancia del estándar

**Ejemplo:**

Absorbancia del estándar = 0.302

Absorbancia del desconocido = 0.071

Valor del estándar = 0.720 mmol/L (12.1 mg/dL)

0.071

Ácido Úrico =  $\frac{\text{—}}{\text{—}} \times 0.720 = 0.16 \text{ mmol/L}$

0.302

0.071

Ácido Úrico =  $\frac{\text{—}}{\text{—}} \times 12.1 = 2.8 \text{ mg/dL}$

0.302

**Notas**

1. Los volúmenes del reactivo y de la muestra se pueden alterar de forma proporcional para adaptarse a los diferentes requerimientos del espectro fotómetro.
2. La formación del color permanece estable durante 15 minutos.
3. Las muestras con unas concentraciones de ácido úrico mayores de 1,50 mmol/L se deberían diluir con una disolución salina y analizarse de nuevo. Multiplique los resultados por el factor de dilución.
4. Factor de conversión a unidades del S.I.: mmol/L x 16.8 = mg/dL.

**Calibración**

Es necesario calibrar. Se recomienda un patrón acuoso o un calibrador basado en suero, con un valor asignado comparable con un patrón primario (p.ej. SC1S05005-C1, SC2S05005-C2 Acculine Plus). Los patrones no deberán contener formaldehído o inhibidores enzimáticos como conservantes. Para la frecuencia de calibración de los instrumentos automatizados, consulte las especificaciones del fabricante del

instrumento. No obstante, la estabilidad de la calibración depende del funcionamiento óptimo del instrumento y del uso de reactivos que se hayan almacenado según las recomendaciones de la sección de estabilidad y almacenamiento de esta hoja de datos. Se recomienda recalibrar en cualquier momento si ocurre alguno de estos sucesos

- El número de lote del reactivo cambia.
- Se realiza un mantenimiento preventivo o se sustituye un componente crítico.
- Los valores de control han cambiado o se encuentran fuera de escala y un nuevo vial de control no rectifica el problema.

### **Control de calidad**

Para asegurar un control de calidad adecuado, se deberían introducir controles normales y anormales con valores ensayados como muestra desconocida al menos cada ocho horas.

- Cuando se use una nueva botella de reactivo.
- Después de realizar un mantenimiento preventivo o de sustituir un componente crítico.

Los resultados de control que caen fuera de los límites superior o inferior de los intervalos establecidos indican que el ensayo puede estar fuera de control. En tales situaciones se recomiendan las siguientes acciones correctoras:

- Repetir los mismos controles.
- Si los controles repetidos están fuera de los límites, preparar suero de control fresco y repetir la prueba.
- Si los resultados aún están fuera de control, recalibrar con calibrador fresco, y después repetir la prueba.

- Si los resultados aún están fuera de control, realizar una calibración con reactivo recién preparado, y después repetir la prueba.
- Si los resultados aún están fuera de control, contacte con el Servicio Técnico o con su distribuidor local.

**Valores esperados**

Varones adultos: 0.21 - 0.43 mmol/L (3.5-7.2 mg/dL)

Mujeres adultas: 0.15 - 0.36 mmol/L (2.6-6.0 mg/dL)

Los valores indicados son representativos del intervalo esperado para este procedimiento y únicamente deberán servir como guía.

**3.14 Análisis Estadístico**

Los datos se codificaron y etiquetaron en función de la definición y diseño de las variables en estudio. Las variables serán ordenadas y analizadas en el programa estadístico SPSS 11.5 versión Windows (español); mediante pruebas de análisis de frecuencia y porcentaje, pruebas paramétricas y no paramétricas, como; Prueba Chi cuadrado  $X^2$ , Prueba T Student, estos serán reportados en tablas y gráficos.

## CAPITULO IV: ANALISIS Y PRESENTACION DE RESULTADOS

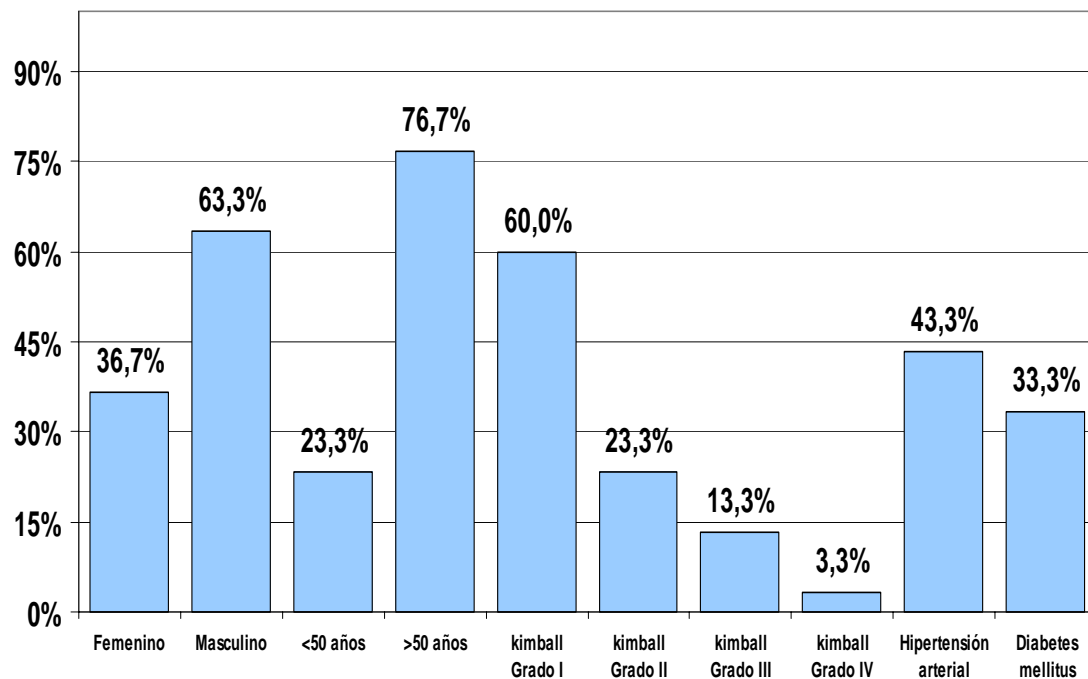
### 4.1 RESULTADOS

**Tabla 1. Características generales de género, edad, escala de riesgo de Killip-Kimball y antecedentes personales de pacientes con infarto de miocardio que ingresan a la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti” durante el período Mayo-Noviembre 2008.**

<b>Sexo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Femenino	22	36,7
Masculino	38	63,3
<b>Edad de riesgo</b>		
<50 años	14	23,3
>50 años	46	76,7
<b>Escala kimball</b>		
Grado I	36	60,0
Grado II	14	23,3
Grado III	8	13,3
Grado IV	2	3,3
<b>Antecedentes personales</b>		
Hipertensión arterial	26	43,3
Diabetes mellitus	20	33,3

Fuente: instrumento de recolección de datos

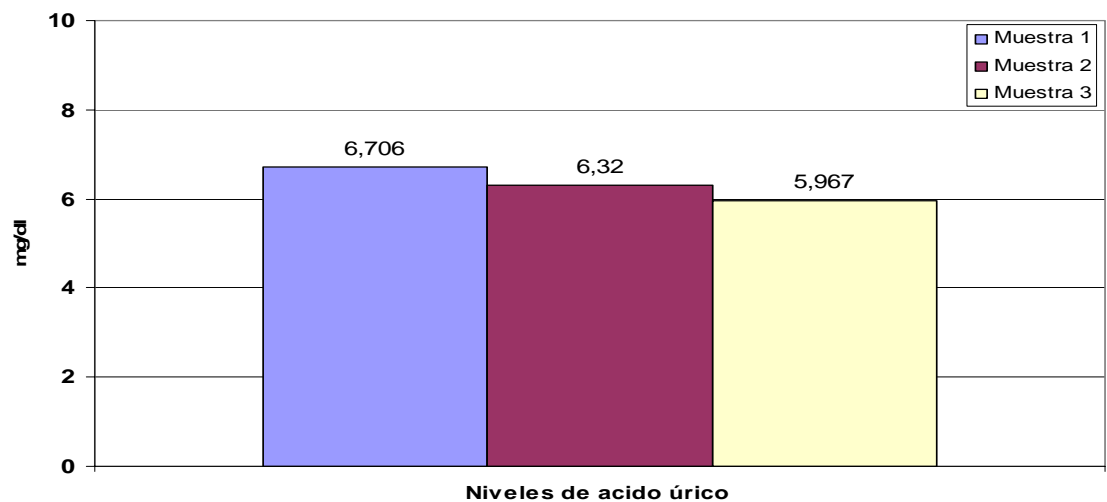
**Grafica 1. Características generales de género, edad, escala de riesgo de Killip-Kimball y antecedentes personales de pacientes con infarto de miocardio que ingresan a la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti” durante el período Mayo-Noviembre 2008.**



Fuente: instrumento de recolección de datos

**Análisis:** Se observa que la proporción de eventos coronarios agudo tipo infarto de miocardio se distribuye en una relación de masculino: femenino 2:1. El 76,7% ocurre en pacientes con edad superior o igual a 50 años. Se evidencia que solo 2 (grado 3 y/o 4) de cada 10 llegan a tener un riesgo de letalidad aumentada según la escala Killip-Kimball. Y los antecedentes estudiados: Hipertensión arterial y diabetes se encuentran en un 40% y 30% de los pacientes respectivamente

**Grafica 2. Niveles séricos de ácido úrico en pacientes con infarto de miocardio que ingresan a la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti” durante el período Mayo-Noviembre 2008.**



Fuente: instrumento de recolección de datos

**Análisis:** Se evidencia que los pacientes con IM poseen niveles séricos de ácido úrico superior a 6,5 mg/% y a medida que aumenta las horas de evolución del infarto éstos disminuyen progresivamente.

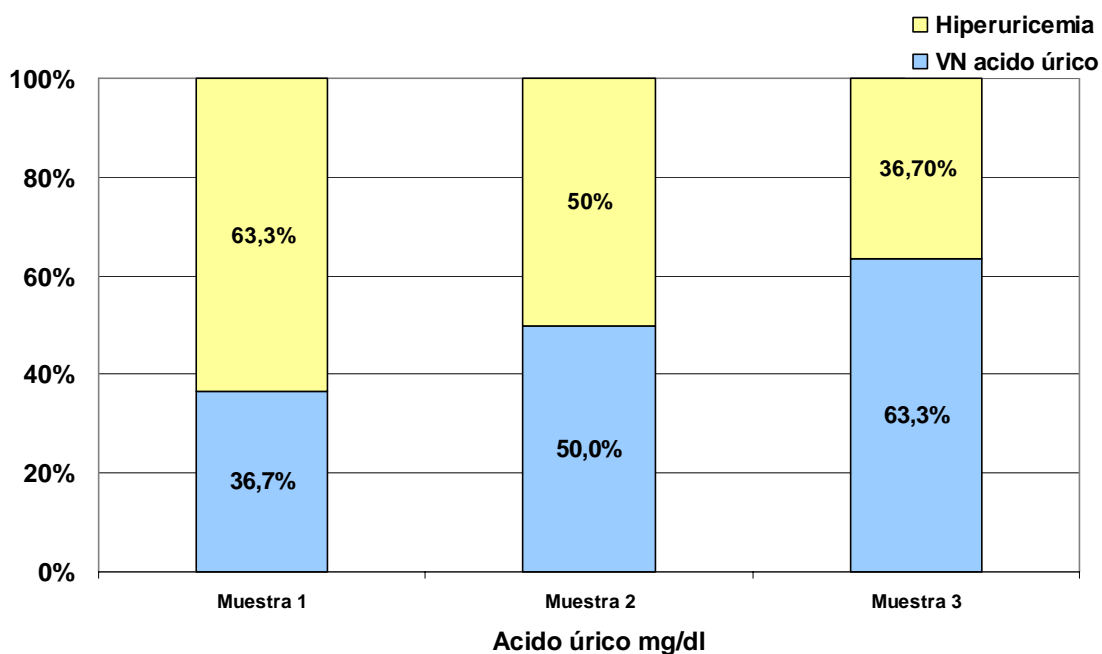


**Tabla 2. Distribución porcentual según el nivel sérico de ácido úrico en pacientes con infarto de miocardio que ingresan a la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti” durante el período Mayo-Noviembre 2008.**

		Frecuencia	%
Ingreso	<7 mg/%	22	36,7
	≥7 mg/%	38	63,3
	Total	60	100,0
1 hora	<7 mg/%	30	50,0
	≥7 mg/%	30	50,0
	Total	60	100,0
3 hora	<7mg/%	38	63,3
	≥7 mg/%	22	36,7
	Total	60	100,0

Fuente: instrumento de recolección de datos

**Grafica 3. Distribución porcentual según el nivel sérico de ácido úrico en pacientes con infarto de miocardio que ingresan a la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti” durante el período Mayo-Noviembre 2008.**



Fuente: instrumento de recolección de datos

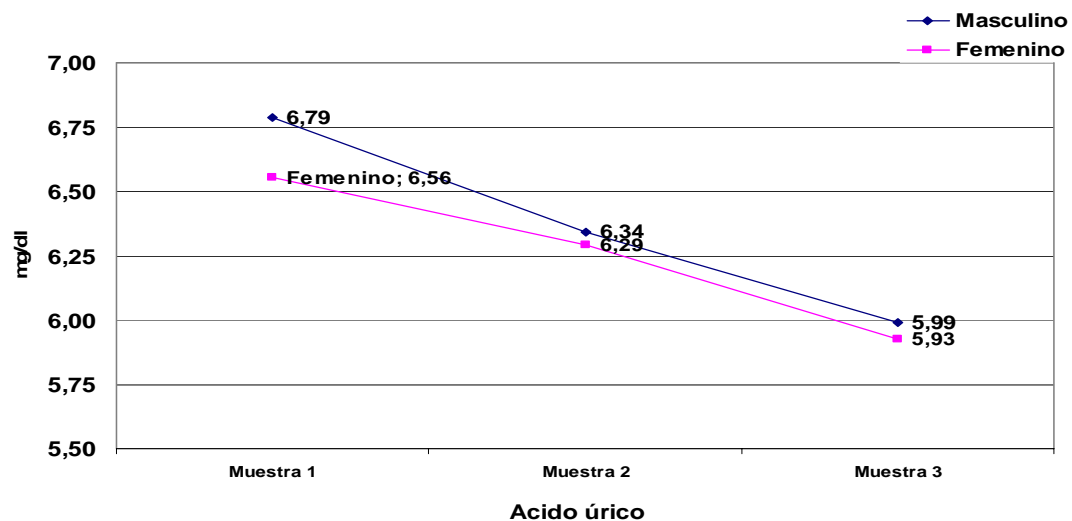
**Análisis:** A medida que aumentan las horas de evolución del infarto disminuye los niveles séricos de ácido úrico.

**Tabla 3. Niveles séricos de ácido úrico según el género en pacientes con infarto de miocardio que ingresan a la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti” durante el período Mayo-Noviembre 2008.**

		Muestra	Media (mg/dl)	Desviación típ. (mg/dl)	Prueba T para la igualdad de medias
Ingreso	Masculino	38	6,789	1,8599	0,631
	Femenino	22	6,555	1,7399	
1 hora	Masculino	38	6,342	2,0280	,925
	Femenino	22	6,291	2,0220	
3 hora	Masculino	38	5,989	2,2169	917
	Femenino	22	5,927	2,2130	

Fuente: instrumento de recolección de datos

**Grafica 4. Niveles séricos de ácido úrico según el género en pacientes con infarto de miocardio que ingresan a la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti” durante el período Mayo-Noviembre 2008.**



Fuente: instrumento de recolección de datos

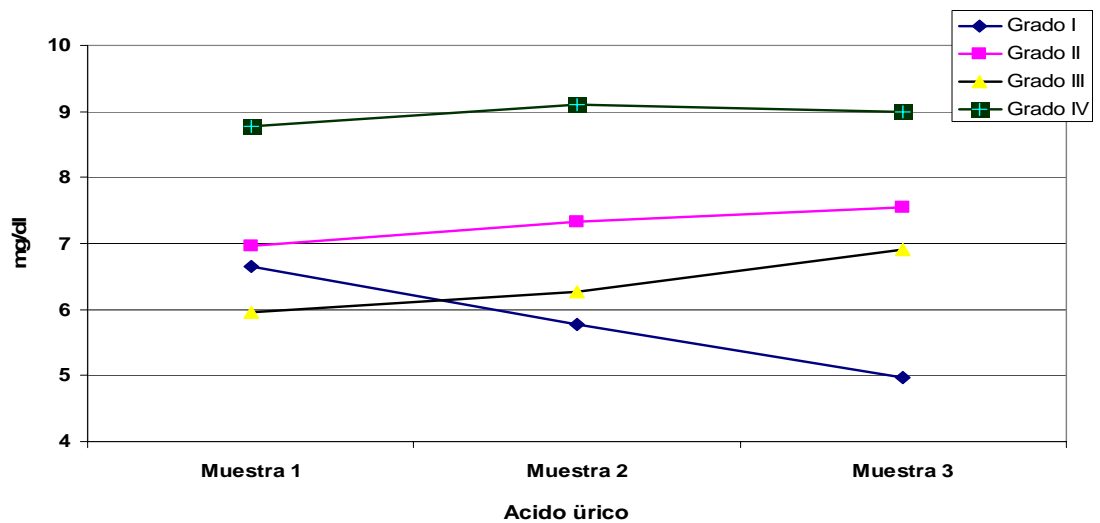
**Análisis:** No hubo diferencias significativas  $P < 0,05$  en el comportamiento de los niveles séricos de los pacientes con IM según el género.

**Tabla 4. Niveles séricos de ácido úrico según la escala de riesgo Killip-Kimball en pacientes con infarto de miocardio que ingresan a la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti” durante el período Mayo-Noviembre 2008.**

		N	Media (mg/dl)	Desviación típica (mg/dl)	Pruebade ANOVA	Intervalo de confianza para la media al 95%	
						Límite inferior (mg/dl)	Límite superior (mg/dl)
Ingreso	Grado I	36	6,656	1,6590	0,230	6,094	7,217
	Grado II	14	6,971	1,9649		5,837	8,106
	Grado III	8	5,950	2,1454		4,156	7,744
	Grado IV	2	8,770	0,3111		5,975	11,565
	Total	60	6,706	1,8087		6,238	7,173
1 hora	Grado I	36	5,783	1,8625	0,014	5,153	6,414
	Grado II	14	7,329	1,8478		6,262	8,395
	Grado III	8	6,275	2,1063		4,514	8,036
	Grado IV	2	9,100	,2828		6,559	11,641
	Total	60	6,320	2,0043		5,802	6,838
3 hora	Grado I	36	4,978	1,9161	0,001	4,329	5,626
	Grado II	14	7,543	1,8033		6,502	8,584
	Grado III	8	6,900	1,6301		5,537	8,263
	Grado IV	2	9,000	,2828		6,459	11,541
	Total	60	5,967	2,1971		5,399	6,534

Fuente: instrumento de recolección de datos

**Grafica 5. Niveles séricos de ácido úrico según la escala de riesgo Killip-Kimball en pacientes con infarto de miocardio que ingresan a la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti” durante el período Mayo-Noviembre 2008.**



Fuente: instrumento de recolección de datos

**Análisis:** No hubo diferencias significativas  $P < 0,05$  en el comportamiento de los niveles séricos de ácido úrico en pacientes con IM al momento de ingreso; a medida que evolucionan las horas los niveles séricos de ácido úrico de aquellos pacientes ubicados, según la escala de Killip-Kimball, en (grado I) disminuyen mientras que aquellos ubicados en grado II, III-IV éstos niveles séricos de ácido úrico tienden a aumentar o a mantenerse elevados siendo esta diferencias significativas  $P < 0,05$ .

**Tabla 5. Relación de hiperuricemia y riesgo de letalidad en pacientes con infarto de miocardio que ingresan a la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luís Razetti” durante el período Mayo-Noviembre 2008.**

3 hora	Fallecidos		Total
	No	Si	
<7 mg/%	38	0	38
	100,0%	,0%	100,0%
>7 mg/%	20	2	22
	90,9%	9,1%	100,0%
Total	58	2	60
	96,7%	3,3%	100,0%

Chi-cuadrado de Pearson =0,059

Fuente: instrumento de recolección de datos

**Análisis:** Se evidencia que aquellos pacientes que poseen niveles séricos de ácido úrico elevados después de 4 horas de evolución de IM tienen un 9,1% de fallecer con respecto al que posee valores normales, siendo esta diferencia casi estadísticamente significativa  $p=0,059$ , según test de Chi cuadrado de Pearson.

## 4.2 DISCUSIÓN

En los últimos años, varios estudios han añadido información novedosa para saber si la uricemia es o no un factor de riesgo cardiovascular independiente de la cardiopatía isquémica. El análisis de la base de datos US National Health and Nutrition Survey, La Tercera Encuesta Nacional de Salud y Examen Nutricional III (NHANES III), realizada entre 1998 y 2004 en pacientes hipertensos con uricemias entre 5,0 y 6,9 mg/dl evidenció que éstos tenían un riesgo relativo de padecer episodios coronarios de 1,32 y cerebrovasculares de 1,15, ambos significativamente incrementados.

Los enfermos con uricemias mayores de 7,0 mg/dl evidenciaron un riesgo relativo de enfermedad coronaria y cerebrovascular de 2,2 y de 1,5, respectivamente (Ward, 1998). Estos resultados apoyan que el ácido úrico es un factor de riesgo cardiovascular independiente.

En nuestro estudio se evidenció que el síndrome coronario agudo tipo infarto de miocardio ocurre en un 76,7% en pacientes con edad mayor o igual a 50 años, la población más afectada fueron del sexo masculino en un 63,3 %. No hubo diferencias significativas en el comportamiento de los niveles séricos de ácido úrico según el género. Pero se encontró que el 63,3% de la población poseen niveles séricos de ácido úrico superior a 6,5mg/% y a medida que aumentan las horas de evolución del infarto estos disminuyen progresivamente. Dentro de la población en estudio el 40% eran hipertensos y un 30% diabéticos.

En el NHANES III La media de la edad de la muestra estudiada fue de 44 años, el 50% fueron hombres, el aumento de los niveles de ácido úrico persistieron en ambos sexos, pero la prevalencia del síndrome metabólico entre las mujeres tendió a ser mayor que en los hombres.

En dos estudios epidemiológicos de gran relevancia Framingham (Brand, 1985) y condado de Evans (Levine, 1989) no pudo demostrarse que la hiperuricemia fuese un factor de riesgo cardiovascular independiente de la cardiopatía isquémica.

Los estudios Framingham y Culleton et al han examinado con rigor la relación entre la uricemia y los eventos cardiovasculares, en los mismos se observan discrepancias evidentes. Las diferencias podrían explicarse por al menos una de estas razones: a) diferencias en el diseño y en el análisis por sexos; b) en la mayoría de los estudios no se excluyó a los pacientes con enfermedad cardiovascular basal, y c) algunos estudios no tuvieron en consideración ciertos factores de confusión, como diabetes, insuficiencia renal o tratamiento diurético. Estos hechos pueden explicar las discrepancias de los dos estudios más recientes: el estudio de Framingham se realizó en la población general y el de Alderman et al en pacientes con HTA esencial. Por tanto, ambos estudios diferían en la población objeto de análisis para contabilizar episodios cardiovasculares.

En la práctica clínica habitual es muy infrecuente asistir a un paciente con hiperuricemia que además no presente uno o más factores de riesgo cardiovascular asociados (p. ej., obesidad, hipertensión arterial, hiperlipemia, enfermedad renal). El presente estudio excluyó lo siguiente: Pacientes con Insuficiencia Renal, enfermedades cardíacas previas (miocardiopatías, insuficiencia cardíaca crónica, trastornos del ritmo, endocarditis), uso de diuréticos (tiazídicos, furosemida y otros diuréticos de asa), Gota y farmacoterapia para Gota (Probenecid, Sulfinpirazona y Alopurinol), uso de fármacos que disminuyen la eliminación del ácido úrico: Etanol, Ciclosporina, Etambutol, Pirazinamida, Aspirina (dosis bajas), Levodopa, Ácido Nicotínico, enfermedades linfoproliferativas y mieloproliferativas y tratamiento quimioterapéutico.



En los estudios Alderman y Culleton et al, el contenido de sus mensajes puede ser muy importante: en la población general, la uricemia no estaba relacionada causalmente con los episodios cardiovasculares (Framingham) y, por tanto, no existe una base científica para tratar la hiperuricemia asintomática moderada. En cambio, los enfermos hipertensos tratados por hiperuricemia pueden tener un mayor riesgo cardiovascular, y tal vez se deba extremar los cuidados cardiovasculares en los hipertensos hiperuricémicos.

En un estudio prospectivo realizado en 49.413 hombres entre la población general (edad de 25 a 60 años), se constató que la hiperuricemia ( $>8,5$  mg/dl) aumenta significativamente el riesgo relativo de muerte por infarto del miocardio. Se observó que este riesgo era aún mayor si durante las siguientes horas éstos valores de Ácido Úrico seguían en aumento. Los autores concluyen que la hiperuricemia tiene una fuerte asociación con el riesgo relativo de muerte en todas las causas estudiadas y señala al incremento de ácido úrico sérico como un factor de riesgo que reduce la esperanza de vida. (Ward, 1998).

En el presente estudio no hubo diferencias significativas  $P<0,05$  en el comportamiento de los niveles séricos en pacientes con IM al momento de ingreso, pero se evidenció que a medida que evolucionan las horas los niveles séricos de ácido úrico aumentan en pacientes ubicados en grado II, según la escala de riesgo de Killip-Kimball, o hacen hiperuricemia aquellos en grado III y IV siendo estas diferencias significativas; asociándose con importantes consecuencias clínicas; por lo tanto, aquellos pacientes que poseen niveles mayores o igual a 8 mg/% de ácido úrico en el momento de ingreso y persistan o aumenten después de 4 horas de evolución del IM tienen un 9.1% de fallecer con respecto al que posee valores normales.

## **CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **5.1 CONCLUSIONES**

1.- El síndrome coronario agudo tipo infarto de miocardio afecta en un 76,7% a pacientes con edad mayor o igual a 50 años, tiene mayor probabilidad de padecerlo el sexo masculino en un 63,3 %. No hubo diferencias significativas  $P < 0,05$  en los niveles séricos de ácido úrico de los pacientes con IM según el género.

2.- Entre los antecedentes personales se encontró el 40% de la población hipertensos y el 30% diabéticos.

3.- El 63,3% de la población presentó niveles séricos de ácido úrico superior a 6,5mg/% al ingreso y a medida que aumentan las horas de evolución del infarto estos disminuyen progresivamente.

4.- No hubo diferencias significativas  $P < 0,05$  en el comportamiento de los niveles séricos de ácido úrico en pacientes con IM al ingreso, pero a medida que evolucionan las horas los niveles séricos de ácido úrico aumentan o se mantienen elevados en pacientes ubicados en grado II, III y IV según la escala de riesgo de Killip-Kimball siendo estas diferencias significativas.

5.- Niveles mayores o igual a 8 mg/% de ácido úrico en el momento de ingreso y después de 4 horas de evolución del IM tienen un 9.1% de fallecer con respecto al que posee valores normales.

## 5.2 RECOMENDACIONES

1.- Desarrollar estrategias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas que incluyan el ácido úrico como marcador inflamatorio pronóstico de mortalidad en cardiopatía coronaria.

2.- Estimular a través de charlas, foros, conferencias o mediante cualquier otro medio, al paciente a mejorar el estilo de vida en busca de una mejor calidad de vida.

3.- Control estricto de los pacientes con antecedentes de eventos cardiovasculares recientes y tomar medidas terapéuticas para evitar la muerte por Infarto agudo del Miocardio.

4.- Se recomienda realizar estudios futuros que incluyan mayor números de pacientes.

## APÉNDICE

### Apéndice A. Anexo 1

#### Escala de Killip-Kimbal

<b>Situación clínica</b>	<b>Clasificación</b>	<b>Mortalidad</b>
Sin signos de insuficiencia	I	0-5%
Crepitantes en base, 3° ruido	II	10-20%
Edema pulmonar	III	30-45%
Shock cardiogénico	IV	> 50%

Anéndice B. Anexo 2

**ENCUESTA**

			N° de Historia Médica		
Apellidos:		Nombres:		C.I.:	
Lugar y fecha de nacimiento:			Edad:	Sexo: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	
Estado civil: Soltero <input type="checkbox"/>		Casado <input type="checkbox"/>	Concubino <input type="checkbox"/>	Divorciado <input type="checkbox"/>	Viudo <input type="checkbox"/>
Nivel educativo: Analf. <input type="checkbox"/>		Prim. <input type="checkbox"/>	Sec. <input type="checkbox"/>	Técnico <input type="checkbox"/>	Univ. <input type="checkbox"/>
Ocupación		Horario Diur. <input type="checkbox"/>	Noct. <input type="checkbox"/>	Mixto. <input type="checkbox"/>	
Dirección			Telef.		
Motivo de la consulta					
Enfermedad actual					

**Antecedentes Personales**

Antecedente	Fecha inicio	TTO.Especificar	Antecedente	Fecha inicio	TTO.Especificar
HTA <input type="checkbox"/>			HIPERTREG <input type="checkbox"/>		
IM <input type="checkbox"/>			DIABETES <input type="checkbox"/>		
ANGINA <input type="checkbox"/>			ENF.TIROIDES <input type="checkbox"/>		
ARRITMIA <input type="checkbox"/>			ACO <input type="checkbox"/>		
VALVULOP <input type="checkbox"/>			ALERGIAS <input type="checkbox"/>		
CARDIO CONG. <input type="checkbox"/>			NEOPLASIAS <input type="checkbox"/>		
ENF.CHAGAS <input type="checkbox"/>			NEFROPATIAS <input type="checkbox"/>		
ACV HG <input type="checkbox"/>			LITIASIS RENAL <input type="checkbox"/>		
ACV ISQ <input type="checkbox"/>			HEPATOPATIA <input type="checkbox"/>		
ENF.ART.P <input type="checkbox"/>			EBPOC <input type="checkbox"/>		
FLEBOP <input type="checkbox"/>			ASMA <input type="checkbox"/>		
HIPERCOLEST <input type="checkbox"/>			NEUROPATIA <input type="checkbox"/>		
PAT. PSIQ <input type="checkbox"/>			HTA EMBAR <input type="checkbox"/>		
OTROS <input type="checkbox"/>			HTA POST EMBAR <input type="checkbox"/>		

**Antecedentes Familiares**

A: padre B: Madre C: Abuelo paterno D: Abuelo Materno E: Abuela Materna F: Abuela Paterna G: Hermano H: Tío

Antecedente	Si / No	Parentesco	Edad Aparición	Edad Fallecimiento
Enf. Hipertensiva				
Enf. Coronaria				
Acv				
Diabetes				
Hiperlipemia				
Otras(especificar)				

**Hábitos Psicobiológicos**

Consumo de café		Nunca <input type="checkbox"/>	<2 Tazas/d <input type="checkbox"/>	2-4 Tazas/d <input type="checkbox"/>	> 4 Tazas/d <input type="checkbox"/>	
Tabaquismo		No Fumador <input type="checkbox"/>	Fumador <input type="checkbox"/>	< 10 Cig/d <input type="checkbox"/>	10-20 Cig/D <input type="checkbox"/>	> 20 Cig/d <input type="checkbox"/>
Tiempo cese del tabaquismo						
Acohol		Astemio <input type="checkbox"/>	Menos de 30 cc/d <input type="checkbox"/>	60 cc/d <input type="checkbox"/>	120 cc/d <input type="checkbox"/>	> 180 cc/d <input type="checkbox"/>
Act. física		Ninguna <input type="checkbox"/>	Menos de 30 min/semana <input type="checkbox"/>	> de 30 min/ 5 veces/semana <input type="checkbox"/>		
Tipo de actividad física						
Consumo de drogas		Nunca <input type="checkbox"/>	Ocasional <input type="checkbox"/>	Frecuente <input type="checkbox"/>	Tipo	
Sueño		Tranquilo <input type="checkbox"/>	Insomnio <input type="checkbox"/>	< 8h <input type="checkbox"/>	6-8 h <input type="checkbox"/>	> 8 h <input type="checkbox"/>
Examen físico		Peso(kg)	Talla(mts)	IMCKg/mt <sup>2</sup>	Circ.Abdomin(cms)	

### Apéndice C. Anexo 3

<b>Causas de hiperuricemia adquiridas</b>	
<b>Incremento de la producción de uratos</b>	
Nutricional	Exceso de purinas, etanol, fructosa
Hematológico	Enfermedades linfoproliferativas y mieloproliferativas, policitemia
Drogas	Etanol, citostáticos, vitamina B <sub>12</sub>
Misceláneas	Obesidad, psoriasis, hipertrigliceridemia
<b>Disminución de la excreción renal de uratos</b>	
Drogas	Etanol, ciclosporina, tiazidas, furosemida y otros diuréticos del asa, etambutol, pirazinamida, aspirina (en dosis bajas), levodopa, ácido nicotínico.
Renal	Hipertensión, poliquistosis renal, insuficiencia renal crónica de cualquier etiología.
Metabólicas y endócrinas	Deshidratación, acidosis láctica, cetosis, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo.
Misceláneas	Obesidad, sarcoidosis, toxemia del embarazo.

**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y  
ASCENSO**

<b>TÍTULO</b>	<b>“NIVELES SÉRICOS DE ACIDO ÚRICO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON INFARTO DE MIOCARDIO QUE INGRESAN A LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. LUÍS RAZETTI” EN BARCELONA. MAYO-NOVIEMBRE 2008”</b>
<b>SUBTÍTULO</b>	

**AUTOR (ES):**

<b>APELLIDOS Y NOMBRES</b>	<b>CÓDIGO CULAC / E MAIL</b>
<b>López, José</b>	<b>CVLAC: 16.930.575</b> <b>E MAIL: jose_enrique_lopez@hotmail.com</b>
<b>Meneses, Ignacio</b>	<b>CVLAC: 15.781.853</b> <b>E MAIL: drnachomeneses@ hotmail.com</b>
<b>Toussaint, Juan</b>	<b>CVLAC:16.826.863</b> <b>E MAIL:juantoussaint@ hotmail.com</b>
	<b>CVLAC:</b> <b>E MAIL:</b>

**PALÁBRAS O FRASES CLAVES:**

<b>NIVELES SÉRICOS</b>
<b>ACIDO ÚRICO</b>
<b>INFARTO DE MIOCARDIO</b>
<b>DR. LUÍS RAZETTI</b>

## METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO

ÁREA	SUBÁREA
CIENCIAS DE LA SALUD	MEDICINA

### RESUMEN (ABSTRACT):

La presente investigación es de tipo descriptivo transversal prospectivo, bajo el diseño de trabajo de campo, donde se evaluó los niveles séricos de ácido úrico en una población real representada por pacientes con infarto de miocardio que ingresaron a la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti” durante el periodo de Mayo-Noviembre 2008. El propósito final del estudio fue relacionar los niveles séricos de ácido úrico en pacientes con infarto de miocardio, evaluado según una escala aceptada internacionalmente para la valoración de severidad del síndrome coronario agudo, la Escala de Killip-Kimbal. La muestra incluyó un total de sesenta (60) pacientes los cuales cumplieron con los siguientes criterios de inclusión y criterios de exclusión. Se observó un predominio de pacientes masculinos (63,3%). La distribución por edad evidenció que el 76,7 % de los pacientes eran mayores de 50 años. Los factores de riesgo cardiovascular estudiados mostraron que 26 pacientes (43,3%) son hipertensos y 20 pacientes (33,3%) son diabéticos. De acuerdo a la escala Killip-Kimbal 36 pacientes se ubicaron en la clase I, 14 pacientes en la clase II, 8 pacientes en la clase III y sólo 2 pacientes en la clase IV. Finalmente aquellos pacientes que poseen niveles de ácido úrico mayores o igual a 8 mg/% al momento de ingreso y persistan o aumenten después de 4 horas de evolución del IM tienen un 9,1% de fallecer con respecto al que posee valores normales, siendo esta diferencia casi estadísticamente significativa  $p=0,059$ , según test de Chi cuadrado de Pearson. Por lo que se recomienda la inclusión del ácido úrico como marcador pronóstico en pacientes con IM.



**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO**

**CONTRIBUIDORES:**

<b>APELLIDOS Y NOMBRES</b>	<b>ROL / CÓDIGO CVLAC / E_MAIL</b>				
<b>Dr. González , Luis</b>	<b>ROL</b>	<b>CA</b>	<b>AS <u>X</u></b>	<b>TU</b>	<b>JU</b>
	<b>CVLAC:</b>	<b>7.229.906</b>			
	<b>E_MAIL</b>				
	<b>E_MAIL</b>				
<b>Dr. González , Raúl</b>	<b>ROL</b>	<b>CA</b>	<b>AS</b>	<b>TU</b>	<b>JU <u>X</u></b>
	<b>CVLAC:</b>	<b>8.316.719</b>			
	<b>E_MAIL</b>				
	<b>E_MAIL</b>				
<b>Dr.Mortimer, Arreaza</b>	<b>ROL</b>	<b>CA</b>	<b>AS</b>	<b>TU</b>	<b>JU <u>X</u></b>
	<b>CVLAC:</b>	<b>3.673.789</b>			
	<b>E_MAIL</b>				
	<b>E_MAIL</b>				
	<b>ROL</b>	<b>CA</b>	<b>AS</b>	<b>TU</b>	<b>JU</b>
	<b>CVLAC:</b>				
	<b>E_MAIL</b>				
	<b>E_MAIL</b>				

**FECHA DE DISCUSIÓN Y APROBACIÓN:**

<b>2009</b>	<b>03</b>	<b>18</b>
<b>AÑO</b>	<b>MES</b>	<b>DÍA</b>

**LENGUAJE. SPA**

**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO**

**ARCHIVO (S):**

<b>NOMBRE DE ARCHIVO</b>	<b>TIPO MIME</b>
<b>TESIS. Infartodemiocardio.doc</b>	<b>Application/msword</b>

**CARACTERES EN LOS NOMBRES DE LOS ARCHIVOS:** A B C D E F  
G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z. a b c d e f g h i j k l m n o p q r s t u v  
w x y z. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9.

**ALCANCE**

**ESPACIAL:** Hospital Universitario Dr. luís Razetti en Barcelona. **(OPCIONAL)**

**TEMPORAL:** 7 meses **(OPCIONAL)**

**TÍTULO O GRADO ASOCIADO CON EL TRABAJO:**

**Medico Cirujano**

**NIVEL ASOCIADO CON EL TRABAJO:**

**Pre-Grado**

**ÁREA DE ESTUDIO:**

**Departamento de Medicina**

**INSTITUCIÓN:**

**Universidad de Oriente, Núcleo de Anzoátegui**

**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO**

**DERECHOS**

**“Los Trabajos de Grado son de exclusiva propiedad de la Universidad y sólo podrán ser utilizados para otros fines con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo quien lo participará al Consejo Universitario.”**

López, José

**AUTOR**

Meneses, Ignacio

**AUTOR**

Toussaint, Juan

**AUTOR**

Dr. Luis González

**TUTOR**

Dr. Raúl González

**JURADO**

Dr. Arreaza, Mortimer

**JURADO**

Dr. María Ovalles

**POR LA SUBCOMISIÓN DE TESIS**