



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Impacto pronóstico de la hiperuricemia en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI deprimida

Alumno: Paula Guedes Ramallo

Tutor: Miguel Ahumada Vidal

RESUMEN:

Introducción: Como es ampliamente conocido, la insuficiencia cardiaca es un problema sanitario importante cuya morbimortalidad continúa aumentando a medida que la población envejece. Varios biomarcadores han emergido para evaluar el pronóstico y la progresión de la IC, sin embargo su rigor en etapas tempranas ha sido cuestionado en los últimos tiempos de tal modo que no se utiliza ninguno de ellos en la toma de decisiones clínicas.

Objetivo: Analizar a la hiperuricemia como factor predictor o de riesgo, de mayor morbimortalidad en una población mediterránea que presenta insuficiencia cardíaca con Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) deprimida.

Material y métodos: Se trata de un estudio multicéntrico observacional y analítico de cohortes. Tras un muestreo consecutivo se seleccionarán los pacientes que cumplan los criterios de inclusión, pertenecientes a varios hospitales de la Comunidad Valenciana. Se realizará un primer análisis de las características basales de la población y posteriormente se les hará un seguimiento anual. Durante el mismo, se registrarán eventos clínicos relevantes ocurridos, tales como el número de descompensaciones cardíacas diferenciando entre las que requieran de ingreso hospitalario de las que no, así como muerte cardiovascular y muerte por todas las causas.

Los datos se recogerán en una base de datos para posteriormente ser introducidos y procesados mediante el programa SPSS con el que se realizará el análisis estadístico. Los datos de las variables cuantitativas (continuas) se presentarán como media \pm desviación estándar y las proporciones como porcentajes. Las diferencias entre las variables continuas se analizarán mediante la prueba de la t de Student para muestras independientes, y las diferencias entre proporciones se analizarán mediante la prueba χ^2 de Pearson. Los contrastes se plantearon bilateralmente y se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$. Para el análisis multivariante de las diferencias en la variable respuesta se utilizará un modelo de regresión logística, así como una regresión de Cox.

ABSTRACT

Introduction: As is well known, heart failure (HF) is a major health problem whose morbidity and mortality continue to increase as the population ages. Several biomarkers have emerged to evaluate the prognosis and progression of HF, but their rigor in early stages has been questioned in recent times so none of them are used in clinical decision.

Objective: To analyze hyperuricemia as a predictor or risk factor of higher morbidity and mortality in a Mediterranean population with heart failure with Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF).

Material and methods: This is a multicenter observational and analytical cohort study. After a consecutive sampling, the patients who meet the inclusion criteria, belonging to several hospitals of the Valencian Community, will be selected. An initial analysis of the baseline characteristics of the population will be carried out and will be monitored annually. During the same, relevant clinical events will be recorded, such as the number of cardiac decompensations differentiating between those requiring hospital admission of which not, as well as cardiovascular death and death from all causes.

The data will be collected in a database to be later introduced and processed by the SPSS program with which the statistical analysis will be performed. The data of the quantitative variables (continuous) will be presented as mean \pm standard deviation and proportions as percentages. Differences between continuous variables will be analyzed using the Student t test for independent samples, and the differences between proportions will be analyzed using the Pearson X² test. The contrasts were proposed bilaterally and values of $p < 0.05$ were considered significant. For the multivariate analysis a logistic regression and a Cox regression models will be used.

PALABRAS CLAVE/ KEY WORDS:

Insuficiencia Cardíaca sistólica / Heart Failure, Systolic

Ácido úrico / Uric Acid

Pronóstico / Prognosis



ÍNDICE

RESUMEN:.....	2
ABSTRACT	3
PALABRAS CLAVE/ KEY WORDS	4
INTRODUCCIÓN	6
HIPÓTESIS	9
OBJETIVOS.....	10
METODOLOGÍA	11
1. DISEÑO	11
2. SUJETOS	11
3. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	11
4. ESTRATEGIA DE MUESTREO.....	12
5. VARIABLES.....	12
6. RECOGIDA DE VARIABLES Y DESCRIPCIÓN DEL SEGUIMIENTO ..	14
7. ANÁLISIS DE DATOS	15
8. DIFICULTADES Y LIMITACIONES	15
PLAN DE TRABAJO	16
1. ETAPAS DEL DESARROLLO DEL PROYECTO	16
2. DISTRIBUCIÓN DE LAS TAREAS	16
3. CRONOGRAMA	17
4 EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR.....	17
5 MARCO ESTRATÉGICO	21
6 MEDIOS DISPONIBLES PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO ...	21
ASPECTOS ÉTICOS.....	22
APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS	23
PRESUPUESTO	24
BIBLIOGRAFÍA:.....	25
ANEXO 1: Consentimiento informado.....	27
ANEXO 2: Consentimiento informado de cesión de datos demográficos y de salud para una base de datos de uso hospitalario e investigación.....	29
ANEXO 3: Tabla de recogida de variables en <i>Microsoft Access</i>	31

INTRODUCCIÓN:

La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema sanitario importante cuya morbimortalidad continúa aumentando a medida que la población envejece. Se trata de la primera causa de hospitalización en pacientes ancianos, presentando alta tasas de morbimortalidad a pesar de los avances terapéuticos de los últimos tiempos. Hay varios factores cardiovasculares y no cardiovasculares, relacionados o no con el paciente, que pueden desencadenar una agravación de los signos y síntomas provocando una descompensación cardíaca que suele requerir de ingreso hospitalario. Este hecho plantea un importante problema de salud pública pues constituye una importante carga económica para el Sistema Nacional de Salud, de tal modo que la investigación cardiovascular en el campo de las descompensaciones cardíaca se convierte en un reto fundamental en la actualidad.

Los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico o la psoriasis presentan un riesgo cardiovascular elevado en comparación con la población general(1–3). La alta prevalencia de enfermedad cardiovascular en enfermedades reumáticas podría explicarse por la agrupación de factores de riesgo cardiovascular asociados a la forma de vida, la inflamación crónica, la inmovilidad, la obesidad, o el uso de fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos y antirreumáticos. En estos pacientes con enfermedades reumáticas, los eventos coronarios no pueden atribuirse únicamente al riesgo cardiovascular tradicional, sino que serían además, el resultado de una inflamación sistémica crónica de la enfermedad reumática.

En numerosos estudios se ha demostrado que el ácido úrico está relacionado tanto en la patogénesis como en el pronóstico de las enfermedades Cardiovasculares, siendo un predictor independiente para todas las formas principales de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, incluyendo formas agudas, subagudas y crónicas de IC y accidente cerebrovascular (4–6).

La hiperuricemia se ha propuesto como un factor pronóstico de la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) debido a que el ácido úrico puede estar relacionado con un aumento de la actividad de la xantina oxidasa (XO) y la subsiguiente vía inflamatoria(7). La hiperuricemia podría ser una consecuencia de la sobreproducción de

ácido úrico por un aumento del metabolismo de la purina, resultante de la hipoxia tisular o la apoptosis, o secundario a la hipersecreción del ácido úrico por alteración de la función renal o por el propio uso de diuréticos.

Existen dudas sobre si el efecto de la hiperuricemia en la insuficiencia cardíaca se debe al propio ácido úrico o está mediado por la actividad de la xantina oxidasa (XO). Desde el punto de vista bioquímico, un gran número de estímulos a nivel miocárdico como son la isquemia, la exposición a citoquinas inflamatorias o el estiramiento mecánico entre otros, pueden propiciar el aumento de la actividad de la XO aumentando la producción de ácido úrico y de especies reactivas del oxígeno (EROS). Estas EROS causan un ciclo vicioso de tal modo que aumentan el estrés oxidativo provocando disfunción endotelial, alteración de la contractilidad miocárdica, y muerte por apoptosis o necrosis (8–10).

Debido a que el ácido úrico se elimina por vía renal, la hiperuricemia en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) puede considerarse secundaria a disminución de la depuración renal, no estando relacionada con mayor actividad de la XO (11,12). De este modo, el estudio de Filippatos et al(13), demostró que la hiperuricemia en pacientes con IC avanzada se asocia a un aumento de la mortalidad y de reingresos, lo cual sólo se observó en aquellos sin ERC, pero no en los que la presentaban. De este modo sólo la hiperuricemia relacionada con la sobreproducción y por tanto con un aumento de la actividad de la XO se asociaría a resultados clínicos.

En el estudio prospectivo de Takeshi Shimizu et al(14), centrado en pacientes con IC congestiva y FEVI conservada, concluyen que la hiperuricemia es un predictor de la mortalidad por todas las causas independientemente de otros factores de riesgo, , incluyendo la enfermedad renal crónica y el uso de diuréticos. Existen pocos datos en la literatura de estudios realizados exclusivamente en pacientes con FEVI deprimida. En el subanálisis del EVERST de Muthiah Vaduganathan et al(15) concluyen que los niveles de ácido úrico se asocian a marcadores de congestión, deterioro de la función renal, FEVI inferior y clase funcional más avanzada.

Biomarcadores como el péptido natriurético auricular cerebral (BNP) o las troponinas, así como la FEVI y la escala de la New York Heart Association (NYHA), son marcadores pronósticos conocidos, sin embargo su rigor en etapas tempranas de la

IC ha sido cuestionado en los últimos tiempos. Debido a la ausencia de un marcador pronóstico clínico claramente establecido y usado en la práctica clínica habitual, el objetivo del presente estudio es analizar el impacto pronóstico de la hiperuricemia asintomática en una población mediterránea con insuficiencia cardíaca y FEVI deprimida.



HIPÓTESIS

Hipótesis general: Los niveles de hiperuricemia se asocian a mayor descompensación cardíaca y con ello mayor mortalidad en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca y FEVI deprimida, asociación que sólo se debería observar en pacientes con función renal conservada.



OBJETIVOS

- Objetivo general: Analizar si la hiperuricemia se asocia a la descompensación cardíaca, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y FEVI deprimida, con función renal preservada.

- Objetivo específico:
 1. Analizar la asociación entre la hiperuricemia y la aparición de descompensaciones por insuficiencia cardíaca.
 2. Determinar si la hiperuricemia en pacientes insuficiencia cardíaca crónica y FEVI deprimida aumenta la mortalidad.
 3. Estudio de las variables socio-demográficas y clínicas de los pacientes con mayor número de descompensaciones cardíacas.
 4. Analizar la existencia de asociación entre la hiperuricemia y el deterioro de la función renal.
 5. Analizar la existencia de asociación entre la hiperuricemia y el uso de diuréticos.
 6. Analizar si la hiperuricemia se asocia a peor clase funcional (NYHA).

METODOLOGÍA

1. DISEÑO

Estudio multicéntrico, analítico observacional de cohortes longitudinal y prospectivo.

Se analizarán las variables de nuestros pacientes al comienzo de su reclutamiento, dividiéndose en dos grupos según tengan o no hiperuricemia. Se hará un seguimiento de los pacientes a lo largo de un año, y se comparará las mismas variables con las obtenidas previamente.

2. SUJETOS

Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años
- Diagnóstico activo de insuficiencia cardíaca crónica
- Que haya presentado ingresos previos o no por descompensaciones cardíacas
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo de menos de 50% en la ecocardiografía realizada en los últimos 6 meses
- Acudan a consultas externas de cardiología del departamento de salud del Hospital General Universitario de Elche

Criterios de exclusión:

- Tener una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $> 50\%$ en la ecocardiografía realizada en los últimos 6 meses
- Pacientes con tumores malignos
- Pacientes con enfermedades cardíacas congénitas
- Pacientes con procesos infecciosos o inflamatorios agudos
- Rechazo del consentimiento informado

3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Sabiendo que la prevalencia de hiperuricemia en los pacientes que tienen insuficiencia cardíaca con FEVI deprimida es de 43,1% (16), podemos deducir que para conseguir una potencia del 80% para diferencias en el contraste de hipótesis nula

mediante una prueba de Chi cuadrado bilateral para dos muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 5% y asumiendo que la proporción de descompensación cardíaca en los pacientes con hiperuricemia es del 50% frente al 29% en normouricémicos, será necesario incluir un total de 171 pacientes en el estudio.

4. ESTRATEGIA DE MUESTREO

Se llevará a cabo un muestreo no probabilístico tipo consecutivo, incluyéndose a todos los pacientes que acudan a lo largo de 6 meses a la consulta monográfica de Insuficiencia cardíaca que presenten los anteriormente descritos criterios de inclusión.

5. VARIABLES

Variables resultado:

- Número de descompensaciones cardíacas: número total de pacientes que presenten empeoramiento de su clase funcional (NYHA) y que para recuperar su estado basal requieran de atención médica, ya sea en forma de ingreso hospitalario o en el hospital de día de la unidad de insuficiencia cardíaca.
- Número de ingresos hospitalarios: número de descompensaciones cardíacas que requirieron de ingreso hospitalario.
- Mortalidad por causa cardiovascular: por IAM, por Insuficiencia cardíaca o por accidente cerebro vascular que conlleve paro cardíaco.

Variables analíticas:

- Variables recogidas en la analítica sanguínea tanto basal como tras el año de seguimiento: Sodio (mg/dL), Potasio (mg/dL), Urea (mg/dL), Glucosa (mg/dL), Creatinina (mg/dL), NT-ProBNP(pg/mL), HBA1C(%). Colesterol total (mg/dL). HDL Colesterol (mg/dL). LDL Colesterol (mg/dL). Triglicéridos (mg/dL).
- Insuficiencia cardíaca crónica (ICC) se tendrá en cuenta el diagnóstico previo de ICC registrado en la historia clínica del paciente en formato papel.
- Función sistólica del ventrículo izquierdo: se medirá en porcentaje y se estudiará a través de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, mediante el método *Simpson en biplano*.

- Clase funcional clínica del paciente: situación clínica documentada en el momento de la inclusión del paciente al estudio. Se realizará a través de la escala *NYHA* (New York Heart Association).

Variables demográficas:

- Edad: será medida en años.
- Sexo: se clasificará como varón o mujer.

Factores confusores:

- Uso de diuréticos: Las distintas dosis de diuréticos que pueden recibir los pacientes en sus domicilios pueden reducir el número de reingresos por insuficiencia cardíaca.
- Uso de furosemida: tratamiento médico empleando el diurético tipo furosemida.
- Uso de Alopurinol: empleo del alopurinol en el tratamiento médico.
- Hábito tabáquico y extabaquismo: se preguntará al paciente sobre el hábito tabáquico, definiéndose tabaquismo como el consumo de al menos un cigarrillo a la semana. Se define extabaquismo como abandono del hábito tabáquico de al menos 1 año.
- EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica): Precisar de diagnóstico previo espirométrico con índice de Tiffeneau < 0.7 o datos clínicos de bronquitis y tratamiento con broncodilatadores.
- HTA (Hipertensión Arterial): Se considera hipertenso a todo paciente con diagnóstico previo de hipertensión, toma de tratamiento antihipertensivo, o los que presentes cifras de tensión sistólica igual o superior a 140 mm Hg y/o tensión diastólica igual o superior a 90 mm Hg, según la Sociedad Europea de Cardiología (17).
- Hábito enólico: Se le preguntará al paciente el consumo de bebidas alcohólicas, considerando el consumo de riesgo en varones a partir de los 30 gramos de etanol por día en los varones y 20 gramos al día en las mujeres. O antecedente documentado en su historial médico de etilismo crónico.
- Diabetes mellitus: Se considera diabético a todo paciente con antecedentes de diabetes mellitus o que ya estuviera recibiendo tratamiento para ella. Para el diagnóstico de novo se requirió presentar al menos dos valores consecutivos por

encima del valor superior límite. Siguiendo las recomendaciones de la American Diabetes Association, se utilizarán valores de HbA1c \geq 6.5%, y glucosa en ayunas \geq 126mg/dL o glucemia tras dos horas en ayunas \geq 200mg/dL (18).

- Dislipemia. Valores de Colesterol total \geq 200 mg/dl y/o Triglicéridos \geq 150 mg/dl. Según el *National Cholesterol Education Program*. Adult Treatment Panel III (ATPIII). O bien a cualquier paciente con antecedente de elevación del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ($>$ 160 mg/dl) o ya estuvieran recibiendo tratamiento con dieta o hipolipemiantes (19).
- Insuficiencia Renal: se tendrá en cuenta el diagnóstico previo de ICC registrado en la historia clínica del paciente en formato papel o electrónico o bien presencia de una tasa de filtrado glomerular (TFG) $<$ 60 ml/min según MDRD en analítica sanguínea realizada durante el último año.
- Dispositivos cardíacos implantables: pacientes portadores de resincronizadores cardíacos, marcapasos o desfibrilador automático implantable.

6. RECOGIDA DE VARIABLES Y DESCRIPCIÓN DEL SEGUIMIENTO

Se seleccionarán a los pacientes provenientes de consultas externas que cumplan los criterios de inclusión arriba expuestos y se les pedirá su consentimiento informado para su inclusión en el estudio (**ANEXO 1 y 2**). Dicho documento deberá ser correctamente cumplimentado para continuar con el proceso. En esa primera visita se obtendrán las características basales del paciente: factores de riesgo cardiovascular, antecedentes médicos de interés, tratamiento habitual, dosis de los mismos, la tensión arterial registrada en consulta, datos de la última ecocardiografía, y de la última analítica sanguínea. Se realizará, si no dispone en los 6 meses previos y una analítica general.

Se obtendrán los datos desde varias fuentes: a través de los parámetros descritos por el facultativo en el programa de *Abucasis* del día de la consulta de inclusión, desde el programa del laboratorio central y de la última ecocardiografía del paciente disponible. Se recogerán los datos a través de la hoja de recopilación de datos que se encontrará directamente en el programa *Microsoft Access* (**ANEXO 3**). Este mismo documento servirá para almacenar el resto de datos durante su seguimiento.

El seguimiento se realizará al año de la primera visita de inclusión del paciente en consultas externas.

7. ANÁLISIS DE DATOS

Los datos recogidos directamente en el programa *Microsoft Access 2013*, se pasarán a una hoja de cálculo de *Microsoft Excel 2011*, ambos para Windows 8. Una vez depurado los datos, se exportarán al programa *Statistical Package for the Social Science (SPSS v21.0)*, con el que se realizará el análisis estadístico.

Las variables cuantitativas se presentarán como media +/- desviación estándar y las proporciones como porcentajes. La distribución normal de cada una de las variables continuas se probará con el test de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias entre las variables continuas se analizarán mediante la prueba T de student para muestras relacionadas, y las diferencias entre proporciones se analizarán mediante la prueba Chi cuadrado.

Se plantearán en todos los casos, contrastes de forma bilateral, y se considerarán significativos los valores de $p < 0.05$. Para el análisis multivariante se utilizará un modelo de regresión de Cox.

8. DIFICULTADES Y LIMITACIONES

En este estudio, al no llevarse a cabo un muestreo probabilístico, sino consecutivo, existe la posibilidad de introducir sesgos de selección. En cualquier caso, dado que son pacientes que están en seguimiento en nuestras consultas y que no se requiere de ninguna intervención, no se esperan pérdidas significativas en la inclusión de pacientes, ni en el seguimiento de los mismos, pues se les recordará su cita telefónicamente.

Una posible limitación a tener en cuenta en este estudio, sería el error de medición de la FEVI, pues la realización de la ecocardiografía se hará por diferentes especialistas, así como en diferentes ecocardiógrafos, debido a que se trata de un estudio multicéntrico. Sin embargo, ya que estas mediciones se harán por especialistas expertos en esta técnica, y en ecógrafos de última generación, no se espera que esa variabilidad sea significativa.

PLAN DE TRABAJO

1. ETAPAS DEL DESARROLLO DEL PROYECTO

- Inicio del proyecto: Mayo 2017
- Mes 1º al 6º: Recogida de datos basales y creación de la primera base de datos, con datos basales.
- Mes 7º al 9º: Interpretación de los resultados. Preparación de comunicaciones o poster para congresos.
- Mes 12º al 18º: Recogida de datos al año y creación de la base de datos tras el seguimiento
- Mes 19º al 20º: Interpretación de los resultados. Preparación de comunicaciones o poster para congresos.

2. DISTRIBUCIÓN DE LAS TAREAS

Investigadores clínicos:

- Los médicos internos residentes de cardiología del HGU Elche se encargarán del muestreo de pacientes, recogida de datos y posterior análisis, así como la elaboración de comunicaciones y publicaciones de resultados derivados de dicho trabajo.

Investigador principal:

- Dra. Guedes se encargará de coordinar y dirigir el proyecto, y velará por la correcta cumplimentación de las tablas expuestas en los anexos así como el análisis de resultados. Contará con la ayuda prestada por los médicos adjuntos del servicio de cardiología de ese mismo hospital, quienes colaborarán en el desarrollo del trabajo en cada una de sus etapas. El Dr. Dr. García Honrubia y la Dra. Quintanilla, colaborarán activamente en todo el desarrollo del proyecto, ayudarán en el análisis estadístico de las bases de datos, así como en la revisión de los manuscritos redactados.

3. CRONOGRAMA

Actividades	Mayo-Junio 2017	Julio-Nov 2017	Dic - Feb 2018	Julio - Nov 2018	Dic- Feb 2019	Marzo- Abr 2019
Lectura bibliográfica y realización del proyecto de investigación	X					
Recogida y creación de la base de datos basales		X				
Interpretación de los resultados basales			X			
Recogida y creación de la base de datos tras el seguimiento				X		
Interpretación y comparación de los resultados					X	
Preparación del manuscrito para comunicación en un congreso						X

4 EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR:

Destaca una amplia experiencia en los autores de este estudio:

Dr. García Honrubia:

- Clinical implications of nonsarcomeric gene polymorphisms in hypertrophic cardiomyopathy. García-Honrubia A, Hernández-Romero D, Orenes-Piñero E, Romero-Aniorte AI, Climent V, García M, Garrigos-Gómez N, Moro C, Valdés M, Marín F. Eur J Clin Invest. 2016 Feb;46(2):123-9. doi: 10.1111/eci.12572. Epub 2015 Dec 23.
- Importance of sudden cardiac death risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy. Martínez-Moreno M, Climent V, García-Honrubia A, Marín F. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2015 Jun;68(6):544. doi: 10.1016/j.rec.2015.01.004. Epub 2015 Apr 10. No abstract available.
- The CHADS2 Score to Predict Stroke Risk in the Absence of Atrial Fibrillation in Hypertensive Patients Aged 65 Years or Older. Morillas P, Pallarés V, Fácila L, Llisterri JL, Sebastián ME, Gómez M, Castilla E, Camarasa R, Sandin M,

- García-Honrubia A; FAPRES registry investigators. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015 Jun;68(6):485-91. doi: 10.1016/j.rec.2014.06.027. Epub 2014 Dec 2.
- Involvement of the -420C>G RETN polymorphism in myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Hernández-Romero D, Orenes-Piñero E, García-Honrubia A, Climent V, Romero-Aniorte AI, Martínez CM, García-Bautista M, Martínez M, Feliu E, González J, Cánovas S, Montero-Argudo JA, Valdés M, Marín F. *J Intern Med*. 2015 Jul;278(1):50-8. doi: 10.1111/joim.12334. Epub 2015 Jan 5.
 - Prognostic value of two polymorphisms in non-sarcomeric genes for the development of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Orenes-Piñero E, Hernández-Romero D, Romero-Aniorte AI, Martínez M, García-Honrubia A, Caballero L, Garrigos-Gómez N, Andreu-Cayuelas JM, González J, Feliu E, Climent V, Nicolás-Ruiz F, De La Morena G, Valdés M, Lip GY, Marín F. *QJM*. 2014 Aug;107(8):613-21. doi: 10.1093/qjmed/hcu046. Epub 2014 Mar 5.
 - Identification and confirmation of haptoglobin as a potential serum biomarker in hypertrophic cardiomyopathy using proteomic approaches. Orenes-Piñero E, Hernández-Romero D, de Torre C, Vilchez JA, Martínez M, Romero-Aniorte AI, Climent V, García-Honrubia A, Valdés M, Marín F. *Ann Med*. 2013 Jun;45(4):341-7. doi: 10.3109/07853890.2013.792555. Epub 2013 May 23.
 - Collagen peptides, interstitial remodelling and sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. Vilchez JA, Hernández-Romero D, Ruiz-Espejo F, Garcia-Honrubia A, Valdés M, Martínez-Hernández P, Marín F. *Clin Chem Lab Med*. 2011 Sep;49(9):1569-71. doi: 10.1515/CCLM.2011.642. Epub 2011 Jun 13. No abstract available.
 - Serum levels of high-sensitivity troponin T: a novel marker for cardiac remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. Moreno V, Hernández-Romero D, Vilchez JA, García-Honrubia A, Cambronero F, Casas T, González J, Martínez P, Climent V, de la Morena G, Valdés M, Marín F. *J Card Fail*. 2010 Dec;16(12):950-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.07.245.
 - Plasma levels of von Willebrand factor are increased in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Cambronero F, Vilchez JA, García-Honrubia A,

- Ruiz-Espejo F, Moreno V, Hernández-Romero D, Bonacasa B, González-Conejero R, de la Morena G, Martínez P, Climent V, Valdés M, Marín F. *Thromb Res.* 2010 Jul;126(1):e46-50. doi: 10.1016/j.thromres.2010.01.010. Epub 2010 Feb 13.
- Gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance and exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. Romero-Puche A, Marín F, González-Carrillo J, García-Honrubia A, Climent V, Feliu E, Ruiz-Espejo F, Payá E, Gimeno-Blanes JR, de la Morena G, Valdés-Chavarri M. *Rev Esp Cardiol.* 2008 Aug;61(8):853-60. English, Spanish.
 - Factor VII -323 decanucleotide D/I polymorphism in atrial fibrillation: implications for the prothrombotic state and stroke risk. Roldán V, Marín F, González-Conejero R, García-Honrubia A, Martí S, Alfaro A, Valdés M, Corral J, Lip GY, Vicente V. *Ann Med.* 2008;40(7):553-9. doi: 10.1080/07853890802108412.
 - Matrix metalloproteinases and tissue remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. Roldán V, Marín F, Gimeno JR, Ruiz-Espejo F, González J, Feliu E, García-Honrubia A, Saura D, de la Morena G, Valdés M, Vicente V. *Am Heart J.* 2008 Jul;156(1):85-91. doi: 10.1016/j.ahj.2008.01.035.
 - Prevalence of fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marín F, Hermida-Prieto M, García-Honrubia A, Pérez I, Fernández X, de Nicolas R, de la Morena G, Payá E, Yagüe J, Egido J. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Dec 18;50(25):2399-403.
 - Antiplatelet versus anticoagulant therapies in advanced age: an unfinished task. García-Honrubia A, Roldán V, Climent V, Sogorb F, Marín F. *Int J Cardiol.* 2006 Jun 16;110(2):271-2. Epub 2005 Dec 15.
 - Growth differentiation factor-15, a novel biomarker related with disease severity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Montoro-García S, Hernández-Romero D, Jover E, García-Honrubia A, Vilchez JA, Casas T, Martínez P, Climent V, Caballero L, Valdés M, Marín F. *Eur J Intern Med.* 2012 Mar;23(2):169-74. doi: 10.1016/j.ejim.2011.08.022. Epub 2011 Sep 15.

Dra. Quintanilla

- Inflammatory status and uricaemia determine HDL-cholesterol levels in hypertensive adults over 65: an analysis of the FAPRES register. Quintanilla MA, Andrés M, Pascual E, Pallarés V, Fácila L, Morillas P; FAPRES Research Group. *Rheumatol Int.* 2017 Jun;37(6):941-948. doi: 10.1007/s00296-017-3683-8. Epub 2017 Mar 14.
- Silent Monosodium Urate Crystal Deposits Are Associated With Severe Coronary Calcification in Asymptomatic Hyperuricemia: An Exploratory Study. Andrés M, Quintanilla MA, Sivera F, Sánchez-Payá J, Pascual E, Vela P, Ruiz-Nodar JM. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jun;68(6):1531-9. doi: 10.1002/art.39581.
- [Minimum salvaged myocardium after rescue percutaneous coronary intervention: quantification by cardiac magnetic resonance]. Ruiz-Nodar JM, Feliu E, Sánchez-Quiñones J, Valencia-Martín J, García M, Pineda J, Martín P, Mainar V, Bordes P, Heras S, Quintanilla MA, Sogorb F. *Rev Esp Cardiol.* 2011 Nov;64(11):965-71. doi: 10.1016/j.recesp.2011.04.014. Epub 2011 Jul 23. Spanish.
- Enzyme replacement therapy in Fabry disease: influence on cardiac manifestations. Caballero L, Climent V, Hernández-Romero D, Quintanilla MA, de la Morena G, Marín F. *Curr Med Chem.* 2010;17(16):1679-89. Review.

Dra. Guedes:

- Management of pseudohypoparathyroidism in pregnancy: a case report. Guedes Ramallo P, Boix Carreño E. *J Obstet Gynaecol.* 2017 May;37(4):519-520. doi: 10.1080/01443615.2016.1250733. Epub 2016 Dec 16. No abstract available.

5 MARCO ESTRATÉGICO: Capacidad del proyecto de abordar los objetivos, prioridades enmarcadas en el reto Salud, Cambio Demográfico y Bienestar de la Estrategia Española de Ciencia y Tecnología y de Innovación.

Los cambios demográficos que vienen ocurriendo en las últimas décadas, así como el aumento la esperanza de vida, y con ello de una calidad de vida aceptable, hace que los estudios que se desarrollen actualmente, estén encaminados a cumplir parte de los retos necesarios para lograr esta mejora. De este modo, los servicios de salud deben optimizar el uso de los recursos hacia actividades encaminadas a la prevención y detección precoz de los procesos patológicos. Ahí es donde nuestro estudio pretende aportar nuevas alterativas, en la prevención y detección eficaz de enfermedades con alta prevalencia, como es la insuficiencia cardíaca, promoviendo una mejora tanto del diagnóstico como del pronóstico de la misma.

Dentro de las prioridades temáticas en el *reto en salud, cambio demográfico y bienestar del plan estatal de investigación científica y técnica y de innovación del Gobierno de España*, nuestro estudio se centrará en el desarrollo de “*nuevas moléculas como armas terapéuticas en las patologías de alta prevalencia epidemiológica*”. Así mismo, con la identificación de biomarcadores precoces de descompensación cardíaca, se reconocerán a su vez a los pacientes con alto riesgo de padecerla, con el objetivo de desarrollar estrategias personalizadas y además económicamente rentables, disminuyendo por tanto el número de reingresos y mejorando la calidad de vida de nuestros pacientes.

6 MEDIOS DISPONIBLES PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO

Disponemos de un equipo informático (compuesto por ordenadores e impresora), así como un programa de gestión de bases de datos (Microsoft Access), y programa estadístico (SPSS).

ASPECTOS ÉTICOS:

Una vez acudan a la visita de inclusión se les dará el consentimiento informado que deberá firmar después de haber entendido mediante una entrevista previa con el investigador o un miembro del equipo de investigación, los objetivos del ensayo, las condiciones en las que se llevará a cabo, y después de haber sido informado de su derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento sin que ello le ocasione perjuicio alguno (ANEXO 1).

Este es un estudio exento de riesgo para los pacientes involucrados en el mismo, pues no se modificará el tratamiento actual del paciente ni se llevará a cabo ningún procedimiento ni instrumento. El paciente seguirá sus mismas visitas de control evolutivo habitual por su patología presente.

En todo momento la información se tratará siguiendo los principios de la declaración de Helsinki (Edinburgh, 2000), y el estudio se realizará siempre cumpliendo la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Tras su aprobación por el comité ético hospitalario (Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Elche).

El estudio se realiza según las recomendaciones de la OMS y de la Ley 16/2003 de 28 de mayo de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud. De igual modo, se establecen las condiciones precisas que garanticen el cumplimiento de la Ley Orgánica de 15/1999 de 13 de diciembre que hace referencia a la Protección de datos de carácter personales, y que establece que los datos de carácter personal objeto de tratamiento no se podrán usar con finalidad incompatible con aquellas para las que los hubieran sido recogidos. Los datos serán cancelados y eliminados cuando hayan dejado de ser necesarios o pertinentes para la finalidad para la cual hubieran sido recabados y/o registrados. Estos datos no serán conservados y se evitará la recogida de datos por medios fraudulentos, desleales o ilícitos. Además, todos los participantes en el estudio están obligados a mantener la confidencialidad sobre la información a la que se tiene acceso por su parte mediante el transcurso de este estudio.

APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

Debido a la ausencia de un marcador pronóstico clínico claramente establecido y usado en la práctica clínica habitual y basándonos en la evidencia científica existente hasta ahora, proponemos la utilización del ácido úrico como factor pronóstico de la descompensación cardíaca.

Si los resultados de este estudio salieran favorables a nuestra hipótesis principal, tendríamos un nuevo parámetro que no sólo nos hablaría de la probabilidad de descompensación cardíaca de un paciente, sino que además tendríamos una herramienta preventiva de este evento. A día de hoy, tanto el número de descompensaciones cardíaca anuales, así como la estancia hospitalaria, va aumentando conforme envejece la población. Según la pirámide poblacional española, nos encontramos ante una población envejecida que requiere de un importante consumo de recursos. De este modo, la prevención de este evento clínico no solamente aportaría mayor calidad de vida al paciente, presentando menor número de ingresos y mayor estabilidad clínica, sino también un importante ahorro económico para la sanidad española.

PRESUPUESTO

1. Bienes y Servicios (material fungible):

Analítica sanguínea.....sin gasto

ECG..... sin gasto

Ecocardiografía..... sin gasto

2. Personal: enfermería, médicos investigadores..... sin gasto

3. Equipo: infraestructura, consultas, teléfono..... sin gasto

4. Análisis estadístico.... 200 Euros

5. Traducción.... 150 Euros

6. Gasto de publicación.... 1500 Euros

7. Gasto para presentar resultados en congresos: inscripción, hotel, traslado: 3000 Euros

TOTAL: 4850 Euros



BIBLIOGRAFÍA:

1. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(5):408-15.
2. al MI et. Increased cardiovascular risk factors in different rheumatic diseases compared with the general population. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 30 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22847678>
3. Villa-Forte A, Mandell BF, Villa-Forte A, Mandell BF. Cardiovascular Disorders and Rheumatic Disease. *Rev Esp Cardiol.* 1 de septiembre de 2011;64(09):809-17.
4. Strasak AM, Kelleher CC, Brant LJ, Rapp K, Ruttman E, Concin H, et al. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study. *Int J Cardiol.* 10 de abril de 2008;125(2):232-9.
5. Strasak A, Ruttman E, Brant L, Kelleher C, Klenk J, Concin H, et al. Serum Uric Acid and Risk of Cardiovascular Mortality: A Prospective Long-Term Study of 83 683 Austrian Men. *Clin Chem.* 1 de febrero de 2008;54(2):273-84.
6. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos AJG, Maggio M, Dixit VD, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J.* mayo de 2006;27(10):1174.
7. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, et al. Uric Acid and Survival in Chronic Heart Failure. *Circulation.* 22 de abril de 2003;107(15):1991-7.
8. Miranda H R, Castro G P, Verdejo P H, Chiong M, Díaz-Araya G, Mellado R, et al. Estrés oxidativo e inflamación en insuficiencia cardiaca: Mecanismos de daño y alternativas terapéuticas. *Rev Médica Chile.* agosto de 2007;135(8):1056-63.
9. Delgado Roche L, Martínez Sánchez G, Díaz Batista A. Determinación de marcadores de estrés oxidativo en pacientes con enfermedades cardiovasculares. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam.* septiembre de 2009;43(3):307-13.
10. Dawson J, Walters M. Uric acid and xanthine oxidase: future therapeutic targets in the prevention of cardiovascular disease? *Br J Clin Pharmacol.* diciembre de 2006;62(6):633.
11. Huang W-M, Hsu P-F, Cheng H-M, Lu D-Y, Cheng Y-L, Guo C-Y, et al. Determinants and Prognostic Impact of Hyperuricemia in Hospitalization for Acute Heart Failure. *Circ J.* 25 de enero de 2016;80(2):404-10.
12. Doehner W, Rauchhaus M, Florea VG, Sharma R, Bolger AP, Davos CH, et al. Uric acid in cachectic and noncachectic patients with chronic heart failure:

Relationship to leg vascular resistance. *Am Heart J.* 1 de mayo de 2001;141(5):792-9.

13. Filippatos GS, Ahmed MI, Gladden JD, Mujib M, Aban IB, Love TE, et al. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. *Eur Heart J.* marzo de 2011;32(6):712.
14. Shimizu T, Yoshihisa A, Kanno Y, Takiguchi M, Sato A, Miura S, et al. Relationship of hyperuricemia with mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* octubre de 2015;309(7):H1123-1129.
15. al VM et. Relation of serum uric acid levels and outcomes among patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction (from the ef... - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 30 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25312638>
16. al PA et. Prognostic Significance of Hyperuricemia in Patients With Acute Heart Failure. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 4 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27040576>
17. al MG et. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Soc... - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 4 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23817082>
18. Association AD, others. Standards of Medical Care in Diabetes—2017: summary of revisions. *Diabetes Care.* 2017;40(Supplement 1):S4–S5.
19. III) NCEP (NCEP) EP on D Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in... - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 4 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12485966>

ANEXO 1: Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PROYECTO: “IMPACTO PRONÓSTICO DE LA HIPERURICEMIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA Y FEVI DEPRIMIDA”

El presente documento tiene como objetivo informarle del proyecto de investigación que estamos realizando y solicitar su autorización para el uso de los datos contenidos en su historial clínico con fines estadísticos.

El proyecto de investigación consiste en valorar la posible asociación que existe entre el ácido úrico y el mayor número de ingresos en el seguimiento en pacientes que tienen insuficiencia cardíaca. Con el fin de identificar a un grupo de pacientes de peor pronóstico, y así establecer una estrategia de seguimiento adecuada para ellos.

Los datos recogidos de su historial se tratarán en todo momento de forma confidencial, no incluyéndose en los cuestionarios de recogida de datos su nombre o cualquier dato que pudiera identificarle de forma inmediata. Tendrá derecho a decidir ser o no informado de los resultados de la investigación.

De su inclusión en este proyecto de investigación usted no obtendrá ningún beneficio económico; sin embargo, si las investigaciones tuvieran éxito, podría ayudar en el futuro al mejor manejo de estos pacientes por parte de los clínicos responsables. El riesgo para usted, desde el punto de vista clínico, es nulo ya que ninguna de las pruebas realizadas es invasiva. La participación en el proyecto es totalmente voluntaria, y se podrá retirar de él en cualquier momento si así lo desea.

AUTORIZACIÓN

Yo, con DNI estoy de acuerdo con lo arriba expuesto y doy mi consentimiento para utilizar mis datos personales, siguiendo las normas de confidencialidad de datos, según la ley 15/99 de Protección de datos de carácter privado, para la realización de este proyecto científico.

Firma de paciente

Firma del médico investigador

En Elche, el..... de..... De 201....

Se informa que los datos relativos a su salud deben ser tratados únicamente por profesionales sanitarios (art. 7.6 de la Ley 15/1999) bajo criterio de estricta confidencialidad y sin que, en ningún caso, puedan usarse con fines discriminatorios, ni en perjuicio del paciente.

Normativa aplicable:

- Ley 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal
- Ley 5/1992, de 29 de Octubre, de Regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos de Carácter Personal
- Ley 31/1995, de 8 de Noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales
- Ley 14/1986, de 25 de Abril, General de Sanidad.



ANEXO 2: Consentimiento informado de cesión de datos demográficos y de salud para una base de datos de uso hospitalario e investigación

Declaraciones y firmas:

D./D^a:.....

con DNI.....

- DECLARO: Que he sido informado con antelación y de forma satisfactoria por el médico, del proyecto en que voy a ser incluido.

- Que conozco y asumo los riesgos y/o secuelas que pudieran derivarse de mi participación.

- Que he leído y comprendido este escrito. Estoy satisfecho con la información recibida, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.

- También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, con sólo comunicarlo al equipo médico.

Firma del médico que informa

Dr/a:

Colegiado nº Fecha:

Firma del paciente

D./D^a:

Fecha:

D./D^a:.....,

con DNI:..... en calidad de

causa de..... doy mi consentimiento a que se le realice el procedimiento propuesto.

Firma del representante

Fecha:

Revocación del consentimiento:

D./D^a:....., con DNI:.....

REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la realización de este procedimiento por voluntad propia, y asumo las consecuencias derivadas de ello.

Firma del paciente / Firma del representante

Fecha



ANEXO 3: Tabla de recogida de variables en Microsoft Access

subRISCCA-CV

ID | Cardiopatía | Comorbilidad | Analítica | ECG y ECO | Tratamiento | Tratamiento 2 | Anticoagulación

SIP Hospital HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE
NHC Iniciales
F Nacimiento PatientID Nuevo
Sexo Fecha visita
Edad 0

COMPLETADO

Registro: 106 de 106 Sin filtro Buscar

subRISCCA-CV

ID | Cardiopatía | Comorbilidad | Analítica | ECG y ECO | Tratamiento | Tratamiento 2 | Anticoagulación

Ingreso previo por IC NO Fibrilación aurícula MP
Nº ingresos últimos 6m Ablación previa ICD
Etiología CVE previa CRT
NYHA ACTP previa
TAS 0 Bypass previo
TAD 0 Cirugía valvular
FC 0

Registro: 106 de 106 Sin filtro Buscar

subRICCA-CV

ID | **Cardiopatía** | Comorbilidad | Analítica | ECG y ECO | Tratamiento | Tratamiento 2 | Anticoagulación

Fumador

Ex-fumador

Alcohol

HTA

DM

Dislipemia

SAHS

EPOC

ICTUS

E vas periférica

Distinción renal

Registro: 106 de 106 Sin filtro Buscar

subRICCA-CV

ID | **Cardiopatía** | Comorbilidad | Analítica | **ECG y ECO** | Tratamiento | Tratamiento 2 | Anticoagulación

Hemoglobina

Creatinina

Ácido úrico

Na

K

HbA1c

BNP

NT-proBNP

CA125

Ferritina

IST

Registro: 106 de 106 Sin filtro Buscar

subRICCA-CV

ID | Cardiopatía | Comorbilidad | Analítica | ECG y ECO | Tratamiento | Tratamiento 2 | Anticoagulación

Ritmo	<input type="text"/>	FEVI	<input type="text"/>
FC1	<input type="text"/>	DTDVI	<input type="text"/>
Duración QRS	<input type="text" value="0"/>	DTSVI	<input type="text"/>
Duración QT	<input type="text" value="0"/>	E/A	<input type="text"/>
BCRIHH	<input type="text"/>	AI (mm)	<input type="text" value="0"/>
HVI	<input type="text"/>	IM mod o severa	<input type="text"/>
Onda Q patológica	<input type="text"/>	IT mod o severa	<input type="text"/>
Cardiomegalía Rx	<input type="text"/>	IA mod o severa	<input type="text"/>
		EA mod o severa	<input type="text"/>

Registro: 106 de 106 | Sin filtro | Buscar

subRICCA-CV

ID | Cardiopatía | Comorbilidad | Analítica | ECG y ECO | Tratamiento | Tratamiento 2 | Anticoagulación

IECA	<input type="text"/>	Betabloqueantes	<input type="text"/>	Diurético 1	<input type="text"/>
IECA tipo	<input type="text"/>	BB tipo	<input type="text"/>	Diurético 1 tipo	<input type="text"/>
IECA dosis	<input type="text"/>	BB dosis	<input type="text" value="0"/>	Diurético 1 dosis	<input type="text"/>
IECA contraindicado	<input type="text"/>	BB contraindicado	<input type="text"/>	Diurético 2	<input type="text"/>
IECA no tolerado	<input type="text"/>	BB no tolerado	<input type="text"/>	Diurético 2 dosis	<input type="text" value="0"/>
ARAI	<input type="text"/>	A aldosterona	<input type="text"/>	Diurético 3	<input type="text"/>
ARAI tipo	<input type="text"/>	AA tipo	<input type="text"/>	Diurético 3 dosis	<input type="text" value="0"/>
ARAI dosis	<input type="text" value="0"/>	AA dosis	<input type="text"/>	Ivabradina	<input type="text"/>
ARAI contraindicado	<input type="text"/>	AA contraindicado	<input type="text"/>	Ivabradina dosis	<input type="text" value="0"/>
ARAI no tolerado	<input type="text"/>	AA no tolerado	<input type="text"/>	Digoxina	<input type="text"/>
Alisquiren	<input type="text" value="NO"/>			Digoxina dosis	<input type="text" value="0"/>
Alisquiren dosis	<input type="text" value="0"/>				
Entresto	<input type="text"/>				
Entresto dosis	<input type="text" value="0"/>				

Registro: 106 de 106 | Sin filtro | Buscar

subRICCA-CV

ID | Cardiopatía | Comorbilidad | Analítica | ECG y ECO | Tratamiento | Tratamiento 2 | Anticoagulación

Estatina	<input type="text"/>	Nitratos	<input type="text"/>
Estatina tipo	<input type="text"/>	Nitratos tipo	<input type="text"/>
Estatina dosis	<input type="text"/>	Nitratos dosis	<input type="text" value="0"/>
Ezetimibe	<input type="text"/>	Ca antagonistas	<input type="text"/>
Antiagregante	<input type="text"/>	CA tipo	<input type="text"/>
Antiagregante tipo	<input type="text"/>	CA dosis	<input type="text" value="0"/>
Antiagregante 2	<input type="text"/>	Hierro oral	<input type="text"/>
Antiagregante 2 tipo	<input type="text"/>	Hierro iv	<input type="text"/>
Anticoagulante	<input type="text"/>	Broncodilatadores	<input type="text"/>
Anticoagulante tipo	<input type="text"/>	Insulina	<input type="text"/>
Anticoagulante dosis	<input type="text" value="0"/>	otros ADOs	<input type="text"/>
Antiarritmico	<input type="text"/>	Análogos GLP-1	<input type="text"/>
Antiarritmico tipo	<input type="text"/>	SGLT2	<input type="text"/>
Antiarritmico dosis	<input type="text" value="0"/>	Alopurinol	<input type="text"/>
		AINEs (no AAS)	<input type="text"/>
		Antidepresivos	<input type="text"/>

Registro: 106 de 106 Sin filtro Buscar

