



Correlación entre el grado de disfunción ventricular izquierda y las concentraciones séricas de ácido úrico

RESUMEN

Antecedentes: la insuficiencia cardiaca congestiva es una anomalía de la estructura o función que causa deficiencia del corazón para suministrar oxígeno a un ritmo acorde con los requisitos de los tejidos metabolizantes, a pesar de las presiones de llenado normales. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo es el volumen de eyección dividido por el volumen diastólico final de la cámara ventricular relevante. Entre mayor sea la disfunción sistólica más reducida es la fracción de expulsión y más elevados los volúmenes al final de la sístole y la diástole. Se publicó un consenso de la importancia de la valoración de la disfunción diastólica en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada. En muchos estudios epidemiológicos se observa que el incremento de ácido úrico sérico está vinculado con aumento de los eventos cardiovascular y mortalidad en sujetos con riesgo conocido o elevado de enfermedad vascular y entre voluntarios sanos. Hay una fuerte evidencia que respalda el papel de la vía de la xantina oxidasa en la insuficiencia cardiaca.

Objetivo: correlacionar las concentraciones de ácido úrico con los diferentes grados de disfunción cardiaca y el porcentaje de fracción de eyección en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.

Pacientes y método: estudio descriptivo, observacional, transversal, analítico y retrolectivo, efectuado con 24 pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva a los que se había realizado ecocardiograma y se recolectaron los datos de quienes tenían disfunción ventricular izquierda diastólica y sistólica; también se obtuvieron datos, como la edad del paciente, el sexo y las concentraciones de ácido úrico. Las variables nominales y numéricas se expresaron en frecuencia, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión. Para la correlación se eligió el coeficiente de correlación de Pearson y la correlación lineal. Para evaluar la asociación de las variables cualitativas se usó χ^2 . Se consideró significación estadística un nivel de confianza de 95% y un α de 0.05.

Resultados: se encontró correlación negativa entre la concentración de ácido úrico y el porcentaje de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI), con $r = -0.71$ y $p < 0.01$. La razón de momios (RM) indicó que la hiperuricemia es un factor de riesgo de insuficiencia cardiaca: RM = 6.4 (IC 95%: 1.09, 37.7). Se observó diferencia de la insuficiencia cardiaca con y sin hiperuricemia. Se encontró relación entre la hiperuricemia y la disfunción diastólica $\chi^2 = 5.23$, $p < 0.05$. La razón de momios reveló que la hiperuricemia es un factor de riesgo de disfunción diastólica: RM = 8 (IC 95%: 1.21, 52.6). Se observó la diferencia de la disfunción diastólica con hiperuricemia y sin hiperuricemia.

Conclusiones: existe correlación negativa estadísticamente significativa entre la concentración sérica de ácido úrico y el porcentaje de la

Istar Guzmán-Sánchez¹
Alberto Francisco Rubio-Guerra²
Germán Vargas-Ayala³
Mireya Núñez-Armendáriz¹
Nydia Helena Valdez-Payan¹
José Ricardo Garrido-García⁴
Ana Karen Garro-Almendaro⁵

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Jefe de Enseñanza.

³ Jefe del Servicio de Medicina Interna.

⁴ Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna.

⁵ Médico pasante de servicio social.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Recibido: 23 de diciembre 2013

Aceptado: febrero 2014

Correspondencia

Dra. Istar Guzmán Sánchez
Super Manzana I, edificio H10 501
02430 México, DF
gusy_j@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Guzmán-Sánchez I, Rubio-Guerra AF, Vargas-Ayala G, Núñez-Armendáriz M y col. Correlación entre el grado de disfunción ventricular izquierda y las concentraciones séricas de ácido úrico. Med Int Méx 2014;30:276-284.



fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, así como asociación entre hiperuricemia e insuficiencia cardíaca y entre hiperuricemia y disfunción diastólica, en comparación con los sujetos sin hiperuricemia.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica.

Correlation between the Degree of Left Ventricular Dysfunction and Serum Uric Acid Levels

ABSTRACT

Background: Congestive heart failure can be defined as an abnormality of structure or function that leads to deficiency of the heart to supply oxygen at a rate in accordance with the requirements of metabolizing tissue, despite normal pressures of filling. Left ventricular ejection fraction is defined as the stroke volume divided by end-diastolic volume of the relevant ventricular chamber. Whereas more severe is systolic dysfunction, more reduced ejection fraction and higher volumes are at the end of the systole and diastole. It has been published a consensus on the importance of the assessment of diastolic dysfunction in patients with heart failure with preserved EF (HF-SCF). Many epidemiological studies are associated with increased serum uric acid with increasing range cardiovascular events and mortality in those with known or high risk of vascular disease and from healthy volunteers. There is strong evidence supporting the role of xanthine oxidase pathway in heart failure.

Objective: To correlate uric acid levels with different degrees of cardiac dysfunction and the percentage of ejection fraction in patients with congestive heart failure.

Patients and method: A descriptive, observational, transversal analytic and retrolective study was done with a sample of 24 patients diagnosed with heart failure that had undergone echocardiography and suffered both diastolic and systolic left ventricular dysfunction. We collected data as patient's age, sex and uric acid levels. Nominal and numeric variables were expressed in frequency using measures of central tendency and dispersion. We used Pearson correlation coefficient and linear correlation. To evaluate the association of qualitative variables χ^2 was used. Statistical significance was considered a confidence level of 95% and an α of .05

Results: Negative correlation was found between uric acid level and LVEF% with $r = -0.71$ and $p < 0.01$. The OR (odds ratio) indicated that hyperuricemia is a risk factor for heart failure: OR = 6.4 (95% CI 1.09, 37.7). We observed a difference between hyperuricemia and no hyperuricemia in case of heart failure. There was an association between diastolic dysfunction and hyperuricemia: $\chi^2 = 5.23$, $p < 0.05$. The OR indicated that hyperuricemia is a risk factor for diastolic dysfunction: OR = 8 (95% CI 1.21, 52.6). We noted the difference in the presence of diastolic dysfunction with hyperuricemia vs without hyperuricemia.

Conclusions: There is a statistically significant negative correlation between the serum uric acid and percentage of left ventricular ejection fraction, as well as a relation between hyperuricemia and heart failure development and between hyperuricemia and diastolic dysfunction, compared with subjects who did not have hyperuricemia.

Key words: heart failure, ejection fraction, left ventricular diastolic dysfunction.

La insuficiencia cardiaca es una anomalía de la estructura o función que menoscaba la capacidad del corazón para suministrar oxígeno a un ritmo acorde con los requisitos de los tejidos metabolizantes, a pesar de las presiones de llenado normales. En términos clínicos se define como un síndrome en el que los pacientes experimentan síntomas típicos (por ejemplo, disnea, edema de tobillos y fatiga) y signos (incremento de la presión venosa yugular, estertores pulmonares, desplazamiento del latido de punta) que resultan de la anomalía en la estructura o función cardiaca.

Alrededor de 1 a 2% de la población adulta en los países industrializados sufre insuficiencia cardiaca y la prevalencia aumenta más de 10% entre las personas mayores de 70 años de edad. La enfermedad arterial coronaria es la causa de aproximadamente dos terceras partes de los casos de insuficiencia cardiaca sistólica, aunque en muchos de ellos la hipertensión y la diabetes mellitus probablemente sean factores contribuyentes. La demostración de la causa de base es la parte central en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca y es esencial para el tratamiento terapéutico. El principal término utilizado para describir la insuficiencia cardiaca es histórico y se basa en la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Matemáticamente, se define a ésta como el volumen de eyección dividido entre el volumen diastólico final de

la cámara ventricular relevante. Entre más severa es la disfunción sistólica, más reducida está la fracción de eyección y los volúmenes al final de la sístole y la diástole son mayores. La fracción de eyección es importante no sólo porque sustenta el pronóstico, sino también porque la mayor parte de los ensayos clínicos se basan en ella y han demostrado la efectividad del tratamiento, principalmente con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (más de 35%). Otros ensayos recientes han incluido a pacientes con fracción de eyección menor de 40 o 45%, sin otra anomalía cardiaca, o a pacientes que no tenían fracción de eyección completamente normal (considerada mayor de 50%), pero tampoco una reducción mayor de la función sistólica. Por este motivo se agregó el término de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, que es más difícil de diagnosticar que la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida porque es, en gran medida, por exclusión. Los pacientes con una fracción de expulsión de 35 a 50% representan “una área gris” y probablemente sufran disfunción sistólica primaria leve. La confirmación del diagnóstico de insuficiencia o disfunción cardiaca mediante ecocardiografía es imprescindible y debe realizarse con prontitud ante la sospecha del padecimiento. Además de su amplia disponibilidad, la ecocardiografía es una técnica no invasiva y segura que proporciona abundante información de la anatomía cardiaca



(volúmenes, geometría, masa), la movilidad de las paredes y la función valvular. Esta prueba proporciona datos fundamentales del origen de la insuficiencia cardíaca.

Los análisis multivariados de las variables clínicas han ayudado a identificar los predictores de supervivencia más importantes y se han desarrollado y validado modelos pronóstico. El descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el empeoramiento de la clase funcional, el grado de hiponatremia, la disminución del hematócrito, la profundidad del complejo QRS en las 12 derivaciones del electrocardiograma, la hipotensión crónica y la taquicardia en reposo son parámetros pronóstico. A pesar de que las concentraciones elevadas de factores neurohormonales se han vinculado con tasas altas de mortalidad, los exámenes de rutina de neurohormonas, como la norepinefrina o la endotelina, no son accesibles ni útiles en el manejo clínico.

En estudios recientes se ha demostrado que la insuficiencia cardíaca se asocia con la hiperuricemia y el estrés oxidativo. La hiperuricemia se relacionó con empeoramiento de las mediciones hemodinámicas, como incremento de la presión auricular derecha y descenso del índice cardíaco en pacientes con hipertensión pulmonar primaria y con elevación de la presión auricular izquierda y derecha en sujetos con cardiopatía isquémica o cardiomiopatía dilatada en pequeñas series de casos. Un estudio japonés efectuado en hombres mostró asociación entre las concentraciones de ácido úrico e hipertrofia del ventrículo izquierdo. Entre los pacientes con insuficiencia cardíaca establecida, la hiperuricemia es un factor de riesgo de resultados adversos, incluida la mortalidad. Una investigación comprobó que la hiperuricemia en adultos jóvenes puede ser un marcador de disfunción ventricular izquierda subsecuente. Existen varios mecanismos implicados en la hiperuricemia inducida por la insuficiencia

cardíaca. El aumento en la producción de ácido úrico puede deberse al incremento en el sustrato de xantina oxidasa y la sobreexpresión y mayor actividad. Cuando se libera a partir de tejido necrótico, el ácido úrico puede producir efectos adversos adicionales en el sistema cardiovascular y mediar la respuesta inmunitaria.

En muchos estudios epidemiológicos se ha vinculado el incremento de ácido úrico sérico con el de eventos cardiovasculares y mortalidad en individuos con riesgo conocido o elevado de enfermedad vascular y en voluntarios sanos. La intensificación de la actividad de la xantina oxidasa causa desacoplamiento mecanoenergético y disfunción vascular con insuficiencia circulatoria, por lo que hay alternativa para mejorar la función cardíaca mediante su inhibición. Durante décadas, el prototipo inhibidor, el alopurinol, ha sido el patrón de referencia en el tratamiento de la gota y los padecimientos ocasionados por hiperuricemia. Los datos más recientes indican que la xantina oxidasa también juega un papel importante en varias formas de isquemia y otros tipos de lesiones vasculares, enfermedades inflamatorias e insuficiencia cardíaca crónica. Si se demuestra que la hiperuricemia puede predecir de forma independiente el riesgo de los individuos con marcadores subclínicos de insuficiencia cardíaca, entonces se podrá detectar de manera temprana, tratar oportunamente y quizá prevenir la insuficiencia cardíaca clínica.

Deben efectuarse estudios adicionales para confirmar el papel de la hiperuricemia en la aparición de disfunción endotelial; sin embargo, la magnitud del riesgo de insuficiencia cardíaca e hiperuricemia entre los pacientes relativamente jóvenes es lo suficientemente grande para justificar la medición de ácido úrico en suero en cualquier estratificación de riesgo en el ámbito clínico y de la población. Se necesitan ensayos prospectivos futuros para aclarar si el tratamiento de la hiperuricemia en los adultos más jóvenes

con cuadro subclínico de insuficiencia cardíaca puede prevenir la aparición clínica de este padecimiento.

Se requiere un marcador pronóstico en la insuficiencia cardíaca congestiva que sea efectivo a menor costo. Al momento, la evidencia sugiere que el ácido úrico es un marcador independiente de pronóstico adverso en la insuficiencia cardíaca de acuerdo con la gravedad. Aún se desconoce si es sólo un marcador de pronóstico adverso o si es un participante activo en la patogénesis de la enfermedad. Los primeros estudios han planteado la posibilidad de prevenir la insuficiencia cardíaca a través de la administración de agentes que disminuyen las concentraciones de ácido úrico, denominados inhibidores de la xantina oxidasa o uricosúricos; sin embargo, aún hay conflicto acerca de si esto puede inducir un efecto medible. Las concentraciones de ácido úrico, independientemente de la función renal, son buenos predictores, en comparación con otros parámetros bien establecidos, del estado y la capacidad de ejercicio. Las concentraciones mayores de 9.5 mg/dL predicen la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva estable, con razón de riesgo de 7.1. Los pacientes con insuficiencia cardíaca con ácido úrico de más de 13.5 tienen un riesgo relativo de mortalidad 18 veces más alto que aquellos cuyos valores son menores de 6.7; no obstante, hasta la fecha no se ha determinado el umbral de ácido úrico en la predicción de peores resultados, y las diferentes fuentes proporcionan puntos de corte de 6.5 a 7 y 9 mg/dL; asimismo, no se ha definido si el incremento de ácido úrico se relaciona con la magnitud de la reducción de la fracción de eyección, sobre todo en pacientes con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo mayor de 50% y en sujetos con diferente grado de disfunción diastólica.

El objetivo de este artículo es correlacionar las concentraciones de ácido úrico con los diferen-

tes grados de disfunción cardíaca y el porcentaje de fracción de eyección en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrolectivo efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda, diastólica o sistólica, valorada mediante ecocardiograma. El estudio se llevó a cabo de agosto de 2012 a febrero de 2013 en los Hospitales Generales Xoco y Ticomán, de la Secretaría de Salud del Distrito Federal. Se revisaron las concentraciones de ácido úrico y los indicios encontrados en el ecocardiograma.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes de 40 a 80 años de edad, de uno y otro género, con antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva o reciente diagnóstico, según los criterios del Comité del Colegio Americano de Cardiología y de la Sociedad Europea de Cardiología.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con enfermedad neoplásica de cualquier origen, enfermedad respiratoria crónica, insuficiencia hepática, enfermedad renal crónica con creatinina mayor de 2 mg/dL o depuración menor de 30 mL/min, antecedente de gota o tratamiento previo con alopurinol, trastornos hemolíticos, infecciones y fibrilación auricular.

Se eliminaron los pacientes cuyos datos eran insuficientes para el análisis.

Análisis estadístico

Las variables nominales y numéricas se expresaron en frecuencia, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión. Para la correlación se eligió el coeficiente de correlación de Pearson y la correlación lineal.



La asociación de las variables cualitativas se hizo con χ^2 .

Se consideró significación estadística un nivel de confianza de 95% y α de 0.05.

Cálculo del tamaño de la muestra

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2}$$

Tamaño de la muestra $n = 24$.

$Z \alpha = 1.96$ ($\alpha = 0.05$)

$P =$ prevalencia estimada de insuficiencia cardíaca en otras poblaciones 12% (0.12).

$D = 10\%$ (0.10), se espera que en pacientes con hiperuricemia la prevalencia aumente incluso 22%.

$n = 20$, al considerar 20% de pérdidas: 24.

RESULTADOS

Del total de la muestra, 11 participantes eran hombres y 14 mujeres. La variable edad mostró sesgo a la derecha. La concentración de ácido úrico sérico tuvo sesgo a la izquierda y en 10 participantes se encontró hiperuricemia (>7 mg/dL). El porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo tuvo una distribución asimétrica (no normal) y en 11 participantes se corroboró insuficiencia cardíaca (FEVI $< 50\%$).

Se encontró correlación negativa ($r = -0.71$) estadísticamente significativa ($p < 0.01$, IC de 99%) entre la concentración sérica de ácido úrico y el porcentaje de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. Es decir, que a medida que se modificó un parámetro cambió el otro. En este caso, a mayor concentración de ácido úrico, menor porcentaje de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. El coeficiente

de determinación ($r^2 = 0.50$) indicó que en 50% la variable aumento de ácido úrico explicaría la baja presión de llenado. Se encontró asociación entre la hiperuricemia y la disfunción diastólica, con $\chi^2 = 5.23$, $p < 0.05$. La razón de momios señaló que la hiperuricemia es un factor de riesgo de disfunción diastólica: RM = 8 (IC 95%: 1.21, 52.6). Se observó la diferencia de la disfunción diastólica con hiperuricemia vs sin hiperuricemia (Cuadros 1 a 3 y Figuras 1 a 6).

DISCUSIÓN

En este protocolo se demostró la correlación entre la concentración sérica de ácido úrico y el porcentaje de la fracción de eyección, debido a que no existía en la bibliografía información al respecto, sobre todo que considerara a los

Cuadro 1. Correlaciones

		Ácido úrico	FEVI%
Ácido úrico	Correlación de Pearson	1	-.710*
	Sig. (bilateral)		.000
	N	25	25
FEVI%	Correlación de Pearson	-.710*	1
	Sig. (bilateral)	.000	
	N	25	25

* La correlación es significativa a la concentración 0.01 (bilateral).

Cuadro 2. Relación entre ácido úrico > 7 mg/dL y FEVI $< 50\%$

Recuento		FEVI $< 50\%$		Total
		Con insuficiencia cardíaca	Sin insuficiencia cardíaca	
Ácido úrico > 7 mg/dL	Con hiperuricemia	7	3	10
	Sin hiperuricemia	4	11	15
Total		11	14	25

Cuadro 2x2, en el que se observa la variable insuficiencia cardíaca, misma que se consideró una FEVI menor a 50%.

Cuadro 3. Relación entre ácido úrico > 7 mg/dL y disfunción diastólica

Recuento	Disfunción diastólica		Total	
	Con disfunción diastólica	Sin disfunción diastólica		
Ácido úrico > 7 mg/dL	Con hiperuricemia	8	2	10
	Sin hiperuricemia	5	10	15
Total		13	12	25

Cuadro 2x2, en el que se observa la variable disfunción diastólica, misma que se consideró cualitativa dicotómica.

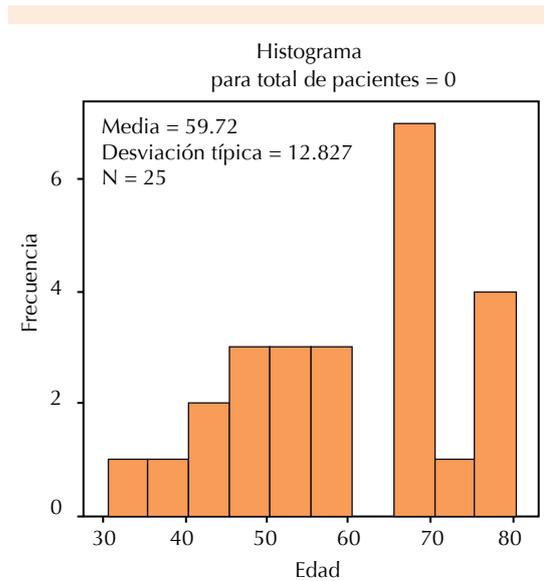


Figura 1. Distribución de la variable edad, que fue asimétrica. La edad con mayor frecuencia fue de alrededor de 70 años.

pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y fracción de expulsión conservada. Se optó por efectuar un estudio de tipo transversal, descriptivo, observacional y analítico para tratar de establecer si había o no relación causal.

Se demostró correlación negativa significativa entre las variables, por lo que se puede inferir que existe una explicación fisiopatológica por

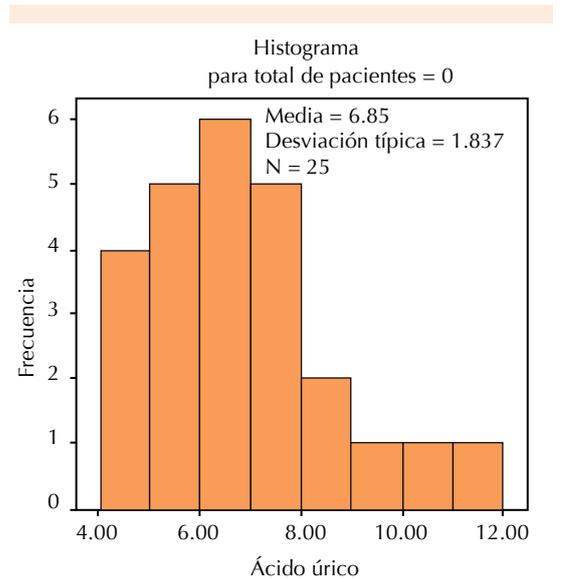


Figura 2. Distribución de la variable ácido úrico, que fue asimétrica. El valor con mayor frecuencia fue de alrededor de 7 mg/dL.

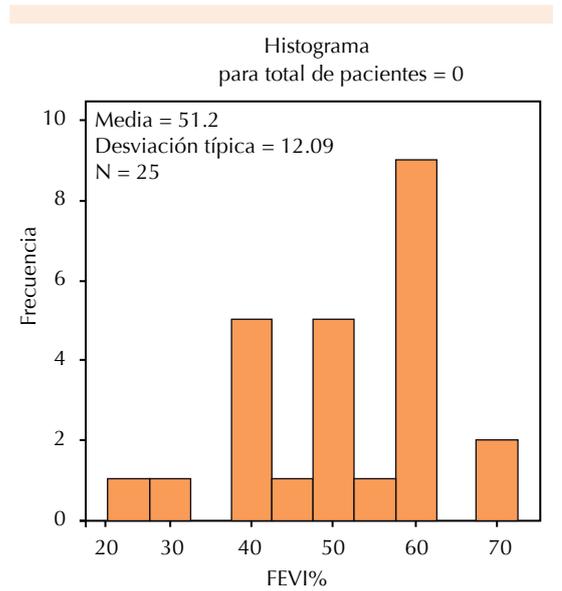


Figura 3. Distribución de la variable FEV1%, que fue asimétrica. El valor con mayor frecuencia fue una FEV1 de 60%.

medio de la cual el aumento de ácido úrico repercute de manera negativa en la función de la

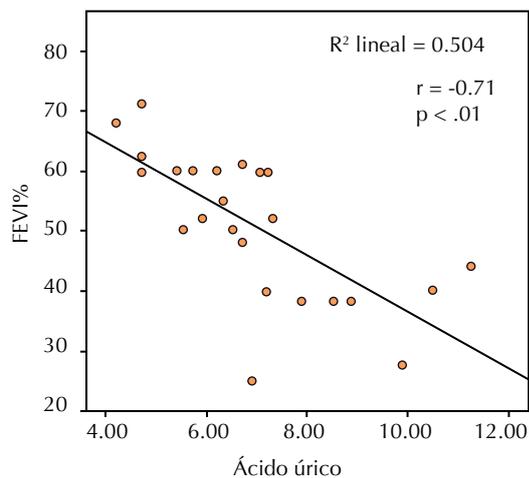


Figura 4. Línea de correlación, misma que fue negativa; es decir, a mayor concentración de ácido úrico fue menor la concentración de FEV1%. La correlación fue estadísticamente significativa.

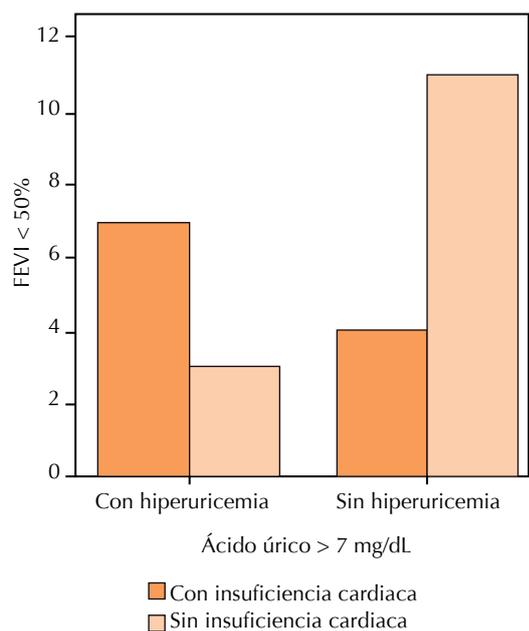


Figura 5. El grupo de pacientes con hiperuricemia (>7 mg/dL) tuvo insuficiencia cardiaca con mayor frecuencia. Esta asociación fue significativa ($p < 0.05$).

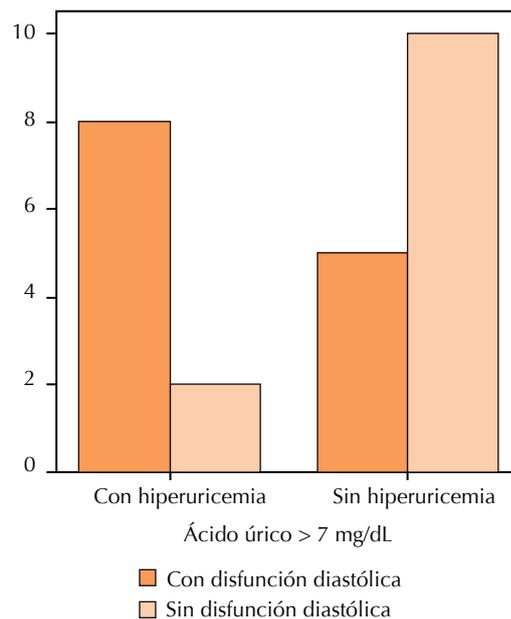


Figura 6. Asociación significativa ($p < 0.05$) entre hiperuricemia y disfunción diastólica.

bomba del ventrículo izquierdo. Una vez encontrada la correlación, se realizó una prueba de χ^2 .

La asociación hallada fue significativa, con una razón de momios que sugirió que la hiperuricemia es un factor de riesgo (con un intervalo de confianza que no pasa por la unidad) de insuficiencia cardiaca. Este hallazgo refuerza la información ofrecida por la correlación descrita.

Esta asociación causal y significativa también se apreció con la disfunción diastólica, debido a que la razón de momios determinó que la hiperuricemia es un factor de riesgo de esa enfermedad. De alguna manera, la alta concentración de ácido úrico favorece la insuficiencia cardiaca, ya sea sistólica o diastólica.

Es posible que el depósito de microcristales (como sucede en la gota) también sea un mecanismo

fisiopatológico directo en el tejido miocárdico, que favorezca, a su vez, la disfunción. Deberán estudiarse otros posibles mecanismos de acción por los que el ácido úrico influye desfavorablemente en la función sístolo-diastólica.

Los hallazgos de este estudio pueden establecer una línea de investigación. Se deberán realizar más investigaciones con otro tipo de diseño metodológico para establecer con mayor fuerza de asociación y causalidad la evidente relación entre la concentración de ácido úrico y la insuficiencia sistólica o diastólica.

CONCLUSIONES

Se observó una relación ($\chi^2 = 4.57$) estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre la hiperuricemia y la insuficiencia cardiaca, en comparación con los sujetos sin hiperuricemia. La razón de momios detectada fue de 6.4 (IC 95% 1.09, 37.7), lo que indica que esta última es un factor de riesgo estadísticamente significativo de insuficiencia cardiaca.

También hubo una asociación ($\chi^2 = 5.23$) estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre la hiperuricemia y la disfunción diastólica, en comparación con los sujetos sin hiperuricemia. La razón de momios detectada fue de 6.4 (IC 95% 1.09, 37.7), lo que indica que la hiperuricemia es un factor de riesgo estadísticamente significativo de insuficiencia cardiaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;33:1787-1847.
2. Grupo de trabajo de la ESC para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2008. Desarrollado en colaboración con la Heart Failure Association (HFA) de la ESC y aprobado por la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2008. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:1329.
3. Nagueh SF, Appleton C, Gillebert TC, Marino PN, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiography* 2009;10:165-193.
4. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on Practice Guidelines: Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:1977-2016.
5. Krishnan E, Phil M, Hariri A, Dabbous O, et al. Hyperuricemia and the echocardiographic measures of myocardial dysfunction. *Congest Heart Fail* 2012;18.
6. Iliesiu A, Campeanu A. Serum uric acid and cardiovascular disease. *J Clin Med* 2010;5.
7. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia and heart failure. *J Clin Invest* 2005;115:500-508.
8. Kaplan P, Babusikova E, Lethotsky J, Dobrota D. Free radical-induced protein modification and inhibition of Ca-ATPase of cardiac sarcoplasmic reticulum. *Mol Cell Biochem* 2003;248:41-47.
9. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004;55:589-606.
10. Gamela Nasr, Cherine Maurice. Departments of cardiology and pharmacology, Suez Canal University, Ismailia, Egypt. Alopurinol and global left myocardial function in heart failure patients. *J Cardiovasc Dis Res* 2010;1:191-195.
11. Cicoira M, Zanolla L, Rossi A, Golia G, et al. Elevated serum uric acid levels are associated with diastolic dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2002;143:1107-1111.
12. Matsumura K, Ohtsubo T, Oniki H, Fujii K, Iida M. Gender-related association of serum uric acid and left ventricular hypertrophy in hypertension. *Circulation J* 2006;70.
13. Tian Y, Chen Y, Deng B, Liu G, et al. Serum uric acid as an index of impaired renal function in congestive heart failure. *J Geriatr Cardiol* 2012;9:137-142.
14. Mainar Latorre L, Núñez Villota J, Sanchis Fores J. Alopurinol como inhibidor de la xantina-oxidasa en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. ¿un viejo conocido como próximo escalón terapéutico? Publicación oficial de la Sociedad Valenciana de Cardiología 2008;12.
15. Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, Thomas JD, Jaber WA. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function. *Arch Intern Med* 2011;171:1082-1087.
16. Henry-Okafor Q, Collins SP, Jenkins CA, Miller KF, et al. Relationship between uric acid levels and diagnostic and prognostic outcomes in acute heart failure. *Open Biomarkers J* 2012;5:9-15.