

## Correlación de la delta de ácido úrico con la gravedad de la sepsis

Amy Bethel Peralta-Prado,<sup>1</sup> Juan Pablo Ramírez-Hinojosa,<sup>1</sup> Ariadna Irais Ramírez-Polo,<sup>1</sup> Carlos Enrique López-Aguilar,<sup>2</sup> Heriberto Maya-Romero,<sup>3</sup> Raúl Carrillo-Esper<sup>4</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** la sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Para el diagnóstico y seguimiento se han utilizado diversos biomarcadores; el ácido úrico es uno de los más accesibles. Se han descrito pocos estudios similares y hasta el momento incluyen, principalmente, población caucásica.

**Objetivo:** determinar la correlación de la delta de ácido úrico con la gravedad de la sepsis.

**Material y método:** estudio analítico, abierto, prospectivo y longitudinal efectuado en pacientes mayores de 18 años que cumplieron los criterios de sepsis, según la campaña para implantar la supervivencia a la sepsis. Se excluyeron los pacientes con antecedente de gota, nutrición parenteral rica en aminoácidos o dieta hiperproteica. Para el análisis estadístico se utilizaron pruebas de estadística analítica y el coeficiente de Pearson.

**Resultados:** se incluyeron 38 pacientes entre 19 y 85 años (n=50), 53% (n= 20) hombres y 47% (n= 18) mujeres. Los principales diagnósticos fueron: neumonía e infección de tejidos blandos. El ácido úrico disminuyó en el grupo de APACHE II < 20 (3.9) y de 20 (3.1), (p= 0.012). La delta de ácido úrico fue de 3.3 mg/dL en el grupo de choque séptico vs 1.7 mg/dL en el grupo de sepsis (p= 0.045).

**Conclusiones:** la delta de ácido úrico es un marcador accesible y económico para evaluar la gravedad y mortalidad por sepsis.

**Palabras clave:** ácido úrico, sepsis, choque séptico, APACHE II, SOFA.

### ABSTRACT

**Background:** Sepsis is a major cause of morbidity and mortality. Biomarkers helps for the diagnosis and monitoring of sepsis, uric acid (UA) is an accessible and unexpensive biomarker.

**Objective:** this work is to determine the correlation of delta uric acid with the severity of sepsis.

**Material and method:** We performed an analytical study, open, prospective and longitudinal in patients over 18 who met criteria for sepsis as the campaign to implement the survival of sepsis, we excluded patients with a history of gout, with parenteral nutrition or diet rich in amino acids hyperproteic. For statistical analysis, analytical and statistical tests using Pearson correlation.

**Results:** We included 38 patients aged 19-85 years (m = 50), 53% (n = 20) were men and 47% (n = 18) women. The main diagnoses were pneumonia and soft tissue infection. The AU group decreased APACHE II <20 (3.9) and ≥20 (3.1) (p = 0.012). The delta 3.3mg/dL AU was in the group of septic shock vs. 1.7mg/dL in the sepsis group (p = 0.045).

**Conclusions:** The delta UA is an accesible and unexpensive marker and to assess the severity and mortality of sepsis.

**Key words:** Uric acid, sepsis, septic shock, APACHE II, SOFA.

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna, Hospital General Dr. Manuel Gea González.

<sup>2</sup> Residente de Cardiología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

<sup>3</sup> Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Dr. Manuel Gea González.

<sup>4</sup> Jefe de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur, México DF.

Correspondencia: Dra. Amy Bethel Peralta Prado. Calzada de Tlalpan 4800, México 14060 DF. Correo electrónico: amy\_pp34@hotmail.com

Recibido: 9 de noviembre 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: Peralta-Prado AB, Ramírez-Hinojosa JP, Ramírez-Polo AI, López-Aguilar CE, Maya-Romero H, Carrillo-Esper R. Correlación de la delta de ácido úrico con la gravedad de la sepsis. Med Int Mex 2013;29:154-158.

**L**a incidencia de sepsis en Estados Unidos es de 750,000 casos por año; la mortalidad asociada con sepsis grave y choque séptico es de 25 a 45%.<sup>1</sup> La sepsis evoluciona cuando el huésped no puede contener la infección. Entre los mecanismos que influyen en la evolución de la sepsis están: la inmunidad innata y adquirida, la vía proinflamatoria, la vía antiinflamatoria, la isquemia-reperfusión y la apoptosis.<sup>2</sup> El ácido úrico es un potente barril de radicales libres que incrementa la respuesta al estrés oxidativo, puede funcionar como un pro-oxidante, ya sea mediante la estimulación de ácido úrico NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) o mediante la generación de radicales libres de oxígeno durante su producción; el exceso puede dar paso al estrés oxidativo

y el déficit favorece el inicio y la evolución de la sepsis, la insuficiencia orgánica y el colapso cardiovascular.<sup>4,5</sup>

Las concentraciones elevadas de radicales libres de oxígeno y las bajas de antioxidantes en pacientes con sepsis favorecen la insuficiencia orgánica múltiple; por eso la disminución del ácido úrico en pacientes con infecciones activas puede suponer un factor de riesgo de sepsis grave.<sup>6,7,8</sup> Se han descrito diversos biomarcadores para el diagnóstico diferencial entre un cuadro séptico, metabólico o cardiovascular; la procalcitonina, la proteína C reactiva y la adrenomedulina, entre otros, se han correlacionado con la sepsis y gravedad de ésta.<sup>9,10</sup>

Abou-Mourad y colaboradores<sup>12</sup> describieron la disminución en las concentraciones de ácido úrico en pacientes con sepsis intraabdominal e identificaron a la hipouricemia como un factor de mal pronóstico. Estos hallazgos sugieren que las concentraciones de ácido úrico sérico reflejan la gravedad clínica de la sepsis.<sup>13</sup>

Pocos estudios correlacionan al ácido úrico como un marcador de sepsis. Los estudios previos sugieren una relación con la gravedad de ésta; sin embargo, no se han establecido las concentraciones de corte. Este trabajo se efectuó con el propósito de determinar la correlación de la delta de ácido úrico con la gravedad de la sepsis.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio analítico, observacional, abierto, prospectivo y longitudinal. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, ingresados a un hospital de tercer nivel en los servicios de Medicina Interna y Terapia Intensiva entre diciembre 2011 y mayo de 2012, que cumplieron con criterios de sepsis o choque séptico, con infección corroborada mediante cultivos serológicos. Se excluyeron los pacientes con antecedente o cuadro clínico de gota, con nutrición parenteral rica en aminoácidos o con dieta hiperproteica.

Para el análisis estadístico se utilizaron variables demográficas: edad, género, comorbilidades, diagnósticos al ingreso y se corroboró la sepsis según los criterios de la campaña para implantar la supervivencia en sepsis,<sup>14</sup> como las manifestaciones sistémicas secundarias a una infección documentada. Se determinó la concentración sérica de ácido úrico al ingreso y durante el episodio de mayor gravedad, con el método colorimétrico convencional con ninhidrina. La delta de ácido úrico se obtuvo con la diferencia del ácido úrico inicial menos el ácido úrico

final. Para el análisis de la gravedad de la sepsis se recurrió a la escala pronóstica de APACHE II. (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation versión II) y de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) para evaluar la disfunción orgánica, así como el motivo de alta (mejoría, defunción); posteriormente cada escala se subdividió de acuerdo con el nivel pronóstico: APACHE II <20 y ≥24 y SOFA <6 , 6 a 8 y >8.

Se usó estadística analítica, para variables cuantitativas: medias, desviación estándar y cualitativas, nominales y ordinales; frecuencias simples y porcentajes, se utilizó coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la asociación entre ácido úrico y gravedad de la sepsis.

El protocolo de este trabajo lo evaluó y autorizó el comité hospitalario de bioética e investigación. Los pacientes o sus representantes legales autorizaron la participación en el estudio mediante consentimiento informado por escrito.

## RESULTADOS

Se incluyeron 38 pacientes con diagnóstico de sepsis, de los que 20 (53%) eran hombres y 18 (47%) mujeres; la media de edad fue de 50 años (19 a 85 años). El principal diagnóstico fue la neumonía, seguido de infección de tejidos blandos (sobre todo celulitis en las extremidades) y de infecciones genitourinarias. Se consideraron independientes el absceso renal y el pie diabético por su diferente fisiopatología y pronóstico. Siete pacientes tenían dos diagnósticos infecciosos, con predominio de la combinación de neumonía e infección de vías urinarias. En el Cuadro 1 se muestran las características demográficas de la población en estudio.

Durante la evolución de la sepsis, en ambos grupos se observó disminución de las concentraciones de ácido úrico con respecto a las basales. No se encontraron diferencias en las concentraciones de ácido úrico al inicio y al final para ambos grupos. La delta de ácido úrico fue de 3.3 mg/dL en el grupo con APACHE II ≥ 20 vs el grupo con APACHE II ≤ 20, en los que fue de 1.9 mg/dL ( $p= 0.0012$ ). También se observaron diferencias entre los pacientes con choque séptico y sepsis; la delta de ácido úrico en el primer grupo fue de 3.3 mg/dL vs 1.7 mg/dL en los pacientes con sepsis ( $p= 0.045$ ). Figura 1

El ácido úrico inicial y final no fueron significativos en ninguno de los análisis con mortalidad, APACHE II o SOFA. La escala de SOFA se subdividió en tres grupos (<6, 6 a 8 y

**Cuadro 1.** Características demográficas de la población en estudio según el puntaje de APACHE II

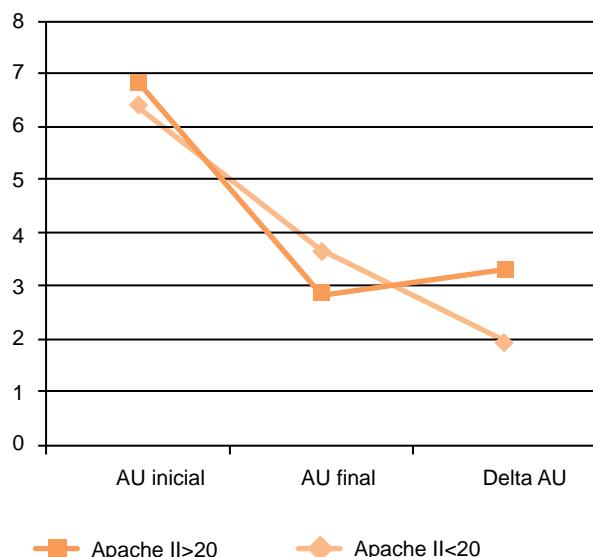
	APACHE II < 20 (n=27)	APACHE II ≥ 20 (n=11)
Género n (%)		
Femenino	18 (47)	3 (27%)
Masculino	20 (53)	7 (7%)
Edad años media (rango)		
50 (19-85)	40 (19-85)	55 (44-58)
Diagnóstico infeccioso (pacientes)		
Neumonía	13 (35%)	5 (45%)
Infección de tejidos blandos	7 (25%)	2 (18%)
Vía genitourinaria	5 (18%)	1 (9%)
Colangitis	1 (3.7%)	2 (18%)
Sepsis abdominal	0	4 (36%)
Pie diabético	2 (7.4%)	0
Neuroinfección	2 (7.4%)	0
Otros	3 (11%)	0
Comorbilidades (pacientes)		
Diabetes mellitus	8 (29%)	2 (18%)
Hipertensión arterial sistémica	6 (22%)	4 (36%)
Obesidad	4 (14%)	6 (54%)
Insuficiencia hepática	3 (11%)	3 (27%)
VIH/SIDA	5 (18%)	1 (9%)
Cáncer	0	1 (9%)
Desnutrición	3 (11%)	2 (18%)
Insuficiencia cardiaca	3 (11%)	1 (9%)
Insuficiencia renal	3 (11%)	1 (9%)
Paraplejia	2 (7.4%)	0
Ninguna	6 (22%)	1 (9%)
Ácido úrico (mg/dL)		
Delta	1.9	3.3
Inicial	6.4	6.75
Final	3.6	2.85
Motivo de alta (pacientes)		
Mejoría	23 (85%)	6 (54%)
Defunción	5 (18%)	4 (36%)

>8); las concentraciones de ácido úrico inicial permanecieron similares entre grupos (6.4, 6.75 y 6.7, respectivamente), la delta de ácido úrico fue diferente en los tres grupos: 1.9, 3.7 y 3, respectivamente ( $p= 0.030$ ). Figura 2

Por lo que se refiere al motivo de egreso, la delta de ácido úrico fue de 2 en altas por mejoría vs 3.3 en los pacientes fallecidos ( $p= 0.034$ ). Figura 3

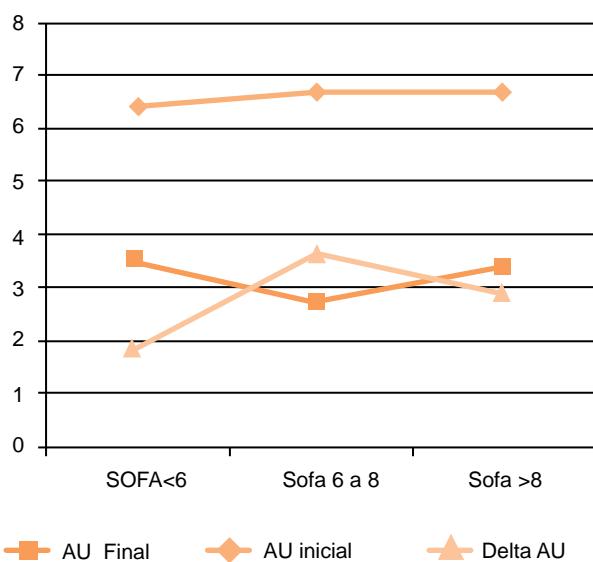
## DISCUSIÓN

En este estudio se describe la correlación entre la delta de ácido úrico con la gravedad de la sepsis. Las concentraciones totales de ácido úrico no se correlacionaron con la



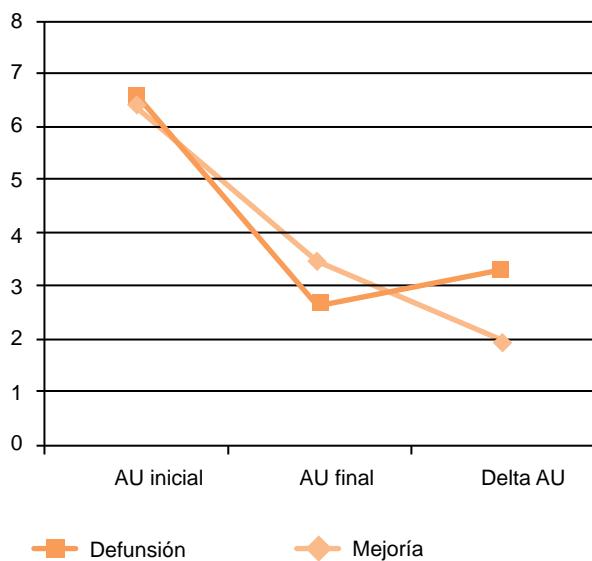
Se observa disminución de los concentraciones de ácido úrico en ambos grupos. En pacientes con APACHE II < 20, la diferencia del ácido úrico inicial menos el ácido úrico final (delta ácido úrico) es significativamente menor ( $p= 0.0012$ ).

**Figura 1.** Concentraciones de ácido úrico según el puntaje de APACHE II.



La delta de ácido úrico fue significativamente mayor en pacientes con SOFA mayor de 6 ( $p= 0.03$ ).

**Figura 2.** Concentraciones de ácido úrico según el puntaje de SOFA.



La delta de ácido úrico fue de 2 en altas por mejoría vs 3.3 en pacientes que fallecieron ( $p = 0.034$ ).

**Figura 3.** Concentraciones de ácido úrico y motivo de alta

gravedad de la sepsis; sin embargo, la delta de ácido úrico fue significativamente mayor en el grupo de APACHE II  $\geq 20$  (3.3 vs 1.7 mg/dL); se demostró la disminución global del ácido úrico en pacientes graves, sin importar las concentraciones de éste.

En el único paciente con APACHE II  $> 24$  las concentraciones de ácido úrico estaban elevadas; esto coincide con el estudio de Chuang y colaboradores<sup>15</sup> realizado en 73 pacientes con sepsis grave y choque séptico, en el que se identificó el incremento de ácido úrico sérico y se correlacionó con la escala de APACHE II ( $r = 0.306$ ,  $P = 0.009$ ). Otros estudios que apoyan este hallazgo de disminución al inicio de la sepsis y posterior elevación son los de: Mackinnon y colaboradores<sup>16</sup> quienes en 50 pacientes con sepsis severa encontraron 3.69 mg/dL de ácido úrico y 6.38 mg/dL en no supervivientes. Jabs y su grupo,<sup>17</sup> en su ensayo con 73 pacientes críticos, encontraron que el ácido úrico se elevó en el grupo de no supervivientes.

En pacientes con sepsis o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se reporta incremento en la actividad xantina-oxidasa. Galley y sus coautores<sup>18</sup> identificaron la activación de esta enzima en pacientes sépticos, en comparación con personas sanas y pacientes no infectados. Sin embargo, no encontraron relación con las escalas de APACHE-II o de disfunción orgánica.<sup>19</sup>

Giovanni y colaboradores,<sup>20</sup> en un ensayo con 151 pacientes, describieron una correlación directa con las concentraciones de ácido úrico y creatinina plasmática, incluso en ausencia de insuficiencia renal; en este mismo estudio se describió una caída de las concentraciones de ácido úrico en el postoperatorio asociada con sepsis. Recientemente, Wu VC y su grupo,<sup>21</sup> en una cohorte de 60 pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, describieron que los pacientes con hipouricemia tenían mayor índice de intubación orotraqueal y apoyo mecánico ventilatorio, comparado con pacientes normouricémicos.

La discrepancia de estos resultados puede tener diversas explicaciones: 1) variaciones de medición; en los métodos espectrofotométricos, ácido úrico y albúmina contribuyen al 43 y 33% de la capacidad antioxidante total, respectivamente; por lo que el descenso marcado en albúmina sérica en pacientes con sepsis severa puede contribuir a la baja capacidad antioxidante total detectada mediante estos métodos. Los métodos de *total radical peroxid trapping* (TRAP) miden la reacción del total de antioxidantes y radicales peróxido. La contribución de la albúmina por estos métodos es muy baja (<10%), mientras que la del ácido úrico es alta (47-76.4%).<sup>22</sup>

2) *Variabilidad en la función renal.* En otro estudio realizado por Giovanni y sus coautores<sup>23</sup> se identificó que 34% de la variabilidad del ácido úrico está regulada por la concentración de creatinina en 100 pacientes posquirúrgicos y concluyeron que los pacientes sépticos mostraron una tendencia a la baja de ácido úrico para cualquier concentración de creatinina, en comparación con los pacientes sin sepsis.

En estudios previos no se ha descrito la delta de ácido úrico en correlación con la gravedad y evolución de la sepsis medida por escalas pronósticas, la disfunción orgánica y desenlace final. La debilidad de este estudio es lo pequeño de la muestra; sin embargo, tiene la fortaleza de ser el primero

**Cuadro 2.** Correlación de ácido úrico con SOFA y APACHE II

	SOFA		APACHE II	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Delta ácido úrico	0.15	0.03	0.34	0.027
Ácido úrico inicial	0.229	0.167	0.203	0.221
Ácido úrico final	0.077	0.645	-0.98	0.5

La delta de ácido úrico se correlacionó significativamente con las escalas de SOFA y APACHE II. No se encontró correlación entre las concentraciones séricas de ácido úrico al inicio y al final.

que correlaciona la delta de ácido úrico con la gravedad de la sepsis y sirve de base para desarrollar nuevos trabajos con una población mayor en la que se evalúe la sensibilidad y especificidad de este marcador en la evaluación de la sepsis.

## CONCLUSIONES

La delta de ácido úrico es un marcador accesible que correlaciona con la gravedad de la sepsis. Las concentraciones séricas de ácido úrico al ingreso no son útiles para predecir la evolución de la sepsis.

## REFERENCIAS

- Landry DW, Oliver JA. The Pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001;345:587-595.
- Pascual C, Karzai W, Meier-Hellmann A, Oberhoffer M, Horn A, Bredle D, et al. Total plasma antioxidant capacity is not always decreased in sepsis. *Crit Care Med* 1998;26:705-709.
- Berg RM, Moller K, Bailey DM. Neuro-oxidative-nitrosative stress in sepsis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011;31:1532-1544.
- Huet O, Dupic L, Harrois A, Duranteau J. Oxidative stress and endothelial dysfunction during sepsis. *Front Biosci* 2011;1:1986-1995.
- Waring WS, Convery A, Mishra V, Shenkin A, Webb DJ, Maxwell SR. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults. *Clin Sci* 2003;105:425-430.
- Victor VM, Rocha M, Esplugues JV, De la Fuente M. Role of free radicals in sepsis: antioxidant therapy. *Curr Pharm Des* 2005;11:3141-3158.
- Leaver HA, Yap PL, Rogers P, Wright I, Smith G, Williams PE, et al. Peroxides in human leukocytes in acute septic shock: a preliminary study of acute phase changes and mortality. *Eur J Clin Invest* 1995;25:777-783.
- Choi HK, Ford E. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007;120:442-447.
- Adamopoulos D, Vlassopoulos C, Seitanides B, Contoyiannis P, Vassilopoulos P. The relationship of sex steroids to uric acid levels in plasma and urine. *Acta Endocrinol* 1977;85: 198-208.
- Meneshian A, Bulkley GB. The physiology of endothelial xanthine oxidase: from urate catabolism to reperfusion injury to inflammatory signal transduction. *Microcirculation* 2002; 9:161-175.
- Ventetuolo CE, Levy MM. Cardiac Biomarkers in the Critically ill. *Crit Care Clin* 2011; 27:327-343.
- Abou-Mourad NN, Chamberlain BE, Ackerman NB. Poor prognosis of patients with intra-abdominal sepsis and hypouricemia. *Surg Gynecol Obstet* 1979;148:358-360.
- Tsai K, Hsu TG, Kong CW, Lin K, Lu F. Is the endogenous peroxyxyl-radical scavenging capacity of plasma protective in systemic inflammatory disorders in humans? *Free Rad Biol Med* 2000;28:926-933.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
- Chuang CC, Shieh SC, Chi CH, Tu YF, Hor LI, Shieh CC, et al. Serum total antioxidant capacity reflects severity of illness in patients with severe sepsis. *Critical Care* 2006;10:1-7.
- MacKinnon KL, Molnar Z, Lowe D, Watson ID, Shearer E. Measures of total free radical activity in critically ill patients. *Clin Biochem* 1999;32:263-268.
- Jabs CM, Sigurdsson GH, Neglen P. Plasma levels of high energy compounds compared with severity of illness in critically ill patients in the intensive care unit. *Surgery* 1998;124:65-72.
- Galley HF, Davies MJ, Webster NR. Xantine oxidase activity and free radical generation in patients with sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1996;24:1649-1653.
- Victor VM, Rocha M, De la Fuente M. Immune cells: free radicals and antioxidants in sepsis International Immunopharmacology 2004;4:327-347.
- Giovannini I, Chiarla C, Giulianti F, Vellone M, Ardito F, et al. Biochemical and clinical correlates of hypouricemia in surgical and critically ill patients. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:1207-1210.
- Wu VC, Huang JW, Hsueh PR, Yang YF, Tsai HB, et al. Renal hypouricemia is an ominous sign in patients wth severe acute respiratory syndrome. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:88-95.
- Vander Werf BD, Watt J, Joseph B, Wynne J, Kulvatunyou N, O'Keeffe T, et al. Can plasma B-type natriuretic peptide levels predict need for mechanical ventilation after injury?. *The American Journal of Surgery* 2010; 200:845-850.
- Giovannini I, Chiarla C, Giulianti F, Pallavicini F, Vellone M, Ardito F, et al. Serum uric acid, creatinine, and the assessment of antioxidant capacity in critical illness. *Critical Care* 2006; 10(5):421.