

Ácido úrico como marcador pronóstico en pacientes críticamente enfermos

C. Molinos Normiella, C. Rey Galán, A. Medina Villanueva,
A. Concha Torre y S. Menéndez Cuervo

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

(An Esp Pediatr 2001; 55: 305-309)

Antecedentes

La elevación del ácido úrico refleja degradación del adenosintrifosfato (ATP) e implica mal pronóstico pues traduce una crisis energética celular.

Objetivo

Estudiar el comportamiento del ácido úrico como marcador pronóstico en niños ingresados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).

Pacientes y métodos

Estudio prospectivo y observacional de 78 pacientes ingresados en la UCIP con diversas enfermedades, y análisis retrospectivo de 35 pacientes con infección meningocócica. Se recogieron datos relativos a valores de ácido úrico, diagnóstico, tiempo de estancia, edad, peso, Therapeutic Intervention Scoring System (TISS) y Pediatric Risk of Mortality Score (PRISM). En los pacientes con infección meningocócica se valoró la gravedad según la evolución (muerte, secuelas y no secuelas).

Resultados

El ácido úrico al ingreso estaba asociado con el TISS del primer día ($r = 0,260$; $p = 0,023$) y el PRISM a las 24 h ($r = 0,277$; $p = 0,015$). Entre los pacientes sin traumatismo craneoencefálico destacan las correlaciones entre el ácido úrico y el PRISM a las 24 h ($r = 0,524$; $p < 0,001$) y el TISS del primer día ($r = 0,483$; $p < 0,001$) y segundo día ($r = 0,373$; $p = 0,014$). En pacientes con traumatismo craneoencefálico no son significativas las correlaciones entre ácido úrico y ninguna de las variables consideradas. En el grupo de sepsis meningocócica el ácido úrico al ingreso está muy relacionado con su evolución (concentraciones de ácido úrico de $13,20 \pm 8,2$; $8,01 \pm 1,77$ y $4,72 \pm 1,84$ mg/dl en los grupos de muerte, secuelas y no secuelas, respectivamente; $p < 0,003$).

Conclusiones

El valor sérico de ácido úrico podría considerarse marcador de gravedad solamente en los pacientes críticos sin traumatismo craneoencefálico y especialmente en los que presentan infección meningocócica.

Palabras clave:

Ácido úrico. Pediatría. PRISM. Gravedad. Infección meningocócica. Traumatismo craneoencefálico.

URIC ACID AS A PROGNOSTIC MARKER IN CRITICALLY ILL PATIENTS

Background

Elevated uric acid concentrations reflect adenosine triphosphate degradation and suggest poor prognosis since they indicate a cellular bioenergetic crisis.

Objective

To study uric acid concentrations as a prognostic marker of disease severity in critically ill children.

Patients and methods

Seventy-eight patients admitted to our pediatric intensive care unit with different diseases were prospectively studied. Thirty-five patients with meningococcal infection were retrospectively studied. Data on uric acid concentrations, diagnosis, length of stay, age, weight, the therapeutic intervention scoring system (TISS) and the pediatric risk of mortality score (PRISM) were collected. In patients with meningococcal infection severity was evaluated by studying evolution (death and the presence of sequelae or otherwise).

Results

Uric acid concentrations on admission were significantly correlated with TISS on the first day ($r = 0.260$; $p = 0.023$) and with PRISM during the first 24 hours

Correspondencia: Dr. C. Rey Galán.

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica. Hospital Central de Asturias.
Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo.
Correo electrónico: crey@hcas.insalud.es

Recibido en mayo de 2001.

Aceptado para su publicación en junio de 2001.

($t = 0.277$; $p = 0.015$). In patients without craniocerebral trauma, correlations between uric acid concentrations and PRISM during the first 24 hours ($r = 0.524$; $p < 0.001$) and correlations between uric acid concentrations with TISS on day 1 ($t = 0.483$; $p < 0.001$) and day 2 ($t = 0.373$; $p = 0.014$) improved. In patients with craniocerebral trauma no significant correlations were found between uric acid and any of the other variables. In patients with meningococcal infection, uric acid concentrations on admission were closely related to evolution (uric acid concentrations were 13.20 ± 8.2 mg/dl in patients who died, 8.01 ± 1.77 mg/dl in those with sequelae and 4.72 ± 1.84 mg/dl in those without sequelae; $p < 0.003$).

Conclusions

Serum uric acid concentrations can be considered as a marker of severity in critically ill patients without craniocerebral trauma and especially in patients with meningococcal infection.

Key words:

Uric acid. Pediatrics. PRISM. Severity. Meningococcal infection. Craniocerebral trauma.

INTRODUCCIÓN

El empleo de sistemas que orienten sobre el pronóstico de los pacientes que ingresan en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) es de gran ayuda para decidir la actitud diagnóstica y terapéutica. En la UCIP del Hospital Central de Asturias se emplea el Pediatric Risk of Mortality Score (PRISM) para estimar la probabilidad de muerte, y el Therapeutic Intervention Scoring System (TISS) como valoración de la agresividad de las actuaciones diagnósticas y terapéuticas que se realizan sobre el niño. El PRISM emplea 14 variables obtenidas de observaciones clínicas y datos analíticos habituales. El riesgo de muerte es mayor cuanto más alta sea la puntuación total¹. El TISS cuantifica 76 intervenciones terapéuticas y de monitorización². Debido a que la mayoría de las enfermedades siguen cursos fisiopatológicos comunes y se tratan de manera sintomática, la puntuación se correlaciona con el riesgo de mortalidad.

La presencia de concentraciones elevadas de hipoxantina, xantina y ácido úrico en los fluidos corporales se interpreta como reflejo de la degradación del adenosintrifosfato (ATP). La elevación de la degradación de ATP tiene unas implicaciones clínicas de mal pronóstico para el paciente grave, ya que traduce una crisis energética celular, con depleción de oxígeno y depósitos de alta energía. La producción de ácido úrico indica una pérdida potencial de energía, ya que esta sustancia no puede ser reutilizada en la ruta de formación de ATP³. Se ha demostrado elevación de los valores de productos de la degradación del ATP en sujetos que realizaron ejercicio que superó el umbral anaerobio y en pacientes con apnea del sueño, hipotensión, enfermedad crítica y síndrome de distrés respiratorio agudo⁴.

En adultos críticamente enfermos la elevación de los productos de degradación del ATP en plasma se han asociado con peor pronóstico⁵. Existen algunos estudios que relacionan los valores de ácido úrico sérico con la gravedad de diversas enfermedades⁶. La mayoría de ellos se han realizado en adultos y existen pocos trabajos en niños. En recién nacidos se ha correlacionado el sufrimiento perinatal con concentraciones plasmáticas elevadas de ácido úrico, y así se ha visto que los niños con baja puntuación de Apgar e hijos de madres con eclampsia presentan elevadas concentraciones plasmáticas de ácido úrico durante las primeras 24 h de vida⁷. En niños sólo se ha encontrado un trabajo que correlacione la gravedad del paciente con los valores de ácido úrico en sangre. La mortalidad de los pacientes con hiperuricemia fue significativamente mayor que la de aquellos con concentraciones normales de ácido úrico. Por ello se consideró el ácido úrico plasmático como un dato de referencia para el pronóstico clínico⁸.

El objetivo del estudio fue correlacionar la gravedad del niño crítico con las concentraciones plasmáticas de ácido úrico.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron de forma prospectiva y observacional 78 pacientes, ingresados en nuestra UCIP desde el 1 de febrero del año 1999 hasta el 5 de marzo del año 2000. Se excluyeron del estudio los pacientes que ingresaron únicamente para la realización de técnicas y aquellos a los que no fue necesario realizar extracción de sangre al ingreso por proceder de planta de hospitalización con analítica reciente.

Por otra parte, se analizaron de manera retrospectiva los datos recogidos en un estudio previo sobre 35 pacientes con infección meningocócica ingresados en nuestra UCIP entre noviembre de 1996 y mayo de 2000.

En las determinaciones analíticas de forma rutinaria al ingreso en la UCIP se determinó ácido úrico y creatinina. En los pacientes en los que se obtuvo una muestra de sangre a las 24 h del ingreso se volvieron a determinar estos dos parámetros. Además se recogieron datos relativos a diagnóstico de ingreso, tiempo de estancia, edad (expresada en meses), peso (expresado en kilogramos), agresividad de las técnicas empleadas (estimada mediante el TISS, en el primer y segundo día) y la gravedad del proceso, la cual se estimó empleando el PRISM a las 0 y 24 h del ingreso. En el subgrupo de pacientes con infección meningocócica se valoró la gravedad del proceso de acuerdo con la evolución, dividiéndolos en tres categorías: pacientes sin secuelas, pacientes con secuelas (amputaciones, necesidad de injertos cutáneos o ambas) y muerte.

La creatinina se determinó por el método Jaffé cinético automatizado y el ácido úrico por el método uricasa peroxidasa acoplada a reactivo de Trinder automatizado.

En el análisis estadístico, para las variables continuas se dan los siguientes estadísticos descriptivos: media, des-

viación estándar, valores mínimos y máximos. Para las variables categóricas se dan las frecuencias respectivas. Se ha utilizado la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors para contrastar la normalidad de las variables continuas, rechazándose en todas ellas. Por lo tanto, los diferentes contrastes se realizan siempre mediante pruebas no paramétricas (test de Mann-Whitney o de Kruskal-Wallis según el número de casos). Para comprobar la relación entre las variables continuas se da el coeficiente de correlación de Pearson.

RESULTADOS

En los pacientes estudiados había predominio de varones (n = 45, 57,7 %). En la tabla 1 se muestran los estadísticos descriptivos de los datos recogidos para el estudio. En la tabla 2 se observan las enfermedades causantes del ingreso en la UCIP en los 78 niños. Los traumatismos, seguidos de los problemas infecciosos y neurológicos, constituyeron los procesos más frecuentes.

El ácido úrico tomado en el momento del ingreso está significativamente correlacionado, aunque "débilmente", con el TISS del primer día (r = 0,260; p = 0,023) y el PRISM a las 24 h (r = 0,277; p = 0,015). En el caso de los días de estancia, la correlación es también estadísticamente significativa (r = 0,405; p < 0,001). No son significativas las correlaciones existentes entre el ácido úrico a las 24 h y ninguna de las variables consideradas, aunque hay que tener en cuenta que el número de datos es bastante más pequeño.

Al realizar el análisis por procesos la variable de mayor interés fue si el paciente tenía o no traumatismo craneoencefálico (TCE). En 20 pacientes se produjo TCE. Entre los pacientes sin TCE, destacan las correlaciones entre el ácido úrico y el TISS, al primer día (r = 0,483; p < 0,001) y al segundo (r = 0,373; p = 0,014) y, sobre todo, la correlación con el PRISM a las 24 h (r = 0,524; p < 0,001)

TABLA 1. Pruebas estadísticas descriptivas de las variables recogidas en el estudio

	Media ± DE	Mínimo	Máximo	Válidos
Edad (meses)	69 ± 52	1	172	78
Peso (kg)	23 ± 14	2	63	78
Días de ingreso	11 ± 20	1	122	75
TISS primer día	23 ± 12	1	53	78
TISS segundo día	19 ± 10	4	44	65
PRISM al ingreso	7 ± 6	0	24	78
PRISM a las 24 h	10 ± 8	0	34	78
Úrico al ingreso	4,42 ± 2,20	1,00	15,00	78
Úrico al segundo día	3,19 ± 1,43	0,92	7,00	30

DE: desviación estándar; PRISM: Pediatric Risk of Mortality Score; TISS: Therapeutic Intervention Scoring System.

TABLA 2. Diagnóstico principal causante del ingreso en la UCIP

Diagnóstico principal	Frecuencia	Porcentaje
Traumático	26	33,3
Infeccioso	17	21,8
Neurológico	12	15,4
Posquirúrgico	8	10,3
Respiratorio	7	9,0
Metabólico	2	2,6
Otros	6	7,7
Total	78	100,0

UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátrica.

(fig. 1). Para los pacientes con TCE no son significativas las correlaciones entre el ácido úrico y ninguna de las variables consideradas.

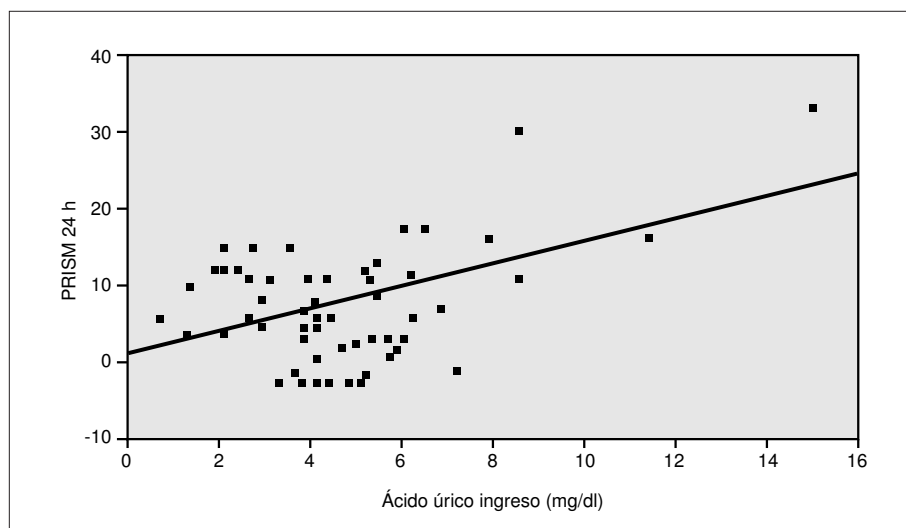


Figura 1. Correlación entre ácido úrico al ingreso y Pediatric Risk of Mortality Score (PRISM) a las 24 h en pacientes sin traumatismo craneoencefálico (r = 0,524; p < 0,001).

TABLA 3. Valores del ácido úrico (mg/dl) al ingreso en los 3 grupos de pacientes con infección meningocócica

	Media ± DE	Mínimo	Máximo	Válidos
Sin secuelas	4,72 ± 1,84	1,00	8,50	30
Con secuelas	8,01 ± 1,77	6,60	10	3
Muertes	13,20 ± 8,2	7,40	19	2

DE: desviación estándar.

Respecto al grupo de pacientes formado por niños ingresados en la UCIP con el diagnóstico de infección meningocócica se encontró que el valor de ácido úrico al ingreso está muy relacionado con el pronóstico. Las cifras de ácido úrico al ingreso eran significativamente menores en los pacientes sin secuelas respecto a los niños con secuelas y también de éstos respecto a los que fallecían ($\chi^2 = 11,553$; $p < 0,003$) (tabla 3).

DISCUSIÓN

En adultos críticamente enfermos el aumento de los productos de degradación del ATP se ha relacionado con peor pronóstico, por lo que algunos autores han llegado a la conclusión de que los valores plasmáticos de ácido úrico en estos pacientes pueden ser un buen índice del pronóstico clínico⁵.

En recién nacidos se ha relacionado el sufrimiento perinatal con concentraciones plasmáticas elevadas de ácido úrico⁵. Los niños con baja puntuación de Apgar tienen valores plasmáticos elevados de ácido úrico durante las primeras 24 h de vida⁷.

El objetivo de nuestro estudio fue comprobar la validez del ácido úrico como marcador de la gravedad de pacientes pediátricos graves. Para ello, y dado que en el grupo inicial de estudio no hubo mortalidad, se ha optado por tratar de relacionar esta variable con otras que, en principio, puedan estimar la gravedad de los pacientes, como son el PRISM² y el TISS³. Precisamente la mortalidad es la principal diferencia con el único estudio realizado hasta el momento en niños⁸. En ese trabajo emplearon como único marcador de gravedad la mortalidad del paciente, independientemente de su enfermedad de base. Sus resultados muestran una mortalidad del 50 % en los pacientes con hiperuricemia, mientras que sólo murió el 10 % de los niños con valores plasmáticos normales de ácido úrico. Por lo tanto, concluyeron que, siendo la mortalidad de los niños con hiperuricemia significativamente más alta que la de los pacientes con concentraciones normales de ácido úrico en plasma, el valor plasmático de ácido úrico era marcador pronóstico de gravedad⁸.

En nuestro estudio, el ácido úrico tomado en el momento del ingreso está significativamente correlacionado, aunque "débilmente" ($r = 0,260$, $p = 0,023$) con el TISS del primer día. No existió correlación del ácido úrico

con el PRISM al ingreso, pero sí con el PRISM a las 24 h. Este resultado es lógico y corrobora los datos de un estudio previo⁹ en el que se constató que el PRISM al ingreso no era un buen marcador pronóstico para los niños ingresados en la UCIP de nuestro hospital, siendo el PRISM a las 24 h un excelente marcador pronóstico. El PRISM a las 24 h y el TISS del primer día valoran el mismo período de tiempo, por lo que resulta esperable que estos dos parámetros se correlacionen positivamente con el ácido úrico. No son significativas las correlaciones existentes entre el ácido úrico a las 24 h y ninguna de las variables consideradas, aunque hay que tener en cuenta que el número de datos es bastante más escaso.

Respecto a la enfermedad referida como de ingreso en el estudio de Chen et al⁸ llama la atención la baja incidencia de etiología traumática (7,5 %) respecto a la registrada en nuestra UCIP (33,3 %). Dentro de esta enfermedad fue importante considerar la presencia o no de TCE. En los pacientes sin TCE destacan las correlaciones entre el ácido úrico y el TISS, al primer día y al segundo, y con el PRISM a las 24 h, por lo que el ácido úrico podría considerarse un aceptable marcador de gravedad en este subgrupo de pacientes. La presencia de valores elevados de ácido úrico se ha interpretado como un reflejo de la degradación de ATP en condiciones clínicas de inadecuada oxigenación tisular³. En el caso de los pacientes con traumatismo, el principal factor que marca el pronóstico y la gravedad no es la oxigenación periférica, sino la lesión cerebral. Esto explicaría el menor valor de las concentraciones de ácido úrico como marcador de gravedad en los pacientes que ingresan con un traumatismo grave.

En el grupo de pacientes con infección meningocócica, la buena correlación de los valores plasmáticos de ácido úrico con el pronóstico de la enfermedad se podría explicar por dos motivos. En primer lugar, el rango de gravedad fue más amplio que en el grupo inicial de pacientes analizados, apareciendo casos de evolución desfavorable. Este hecho favorece la obtención de resultados significativos en el análisis estadístico. En segundo lugar, en este proceso la intensidad de la afectación tisular es la que determina la gravedad. No obstante, estos resultados abren una línea de investigación específica en este subgrupo de pacientes, aumentando el tamaño de la muestra.

Probablemente sería más fiable la determinación del ácido úrico urinario, ya que el valor plasmático de ácido úrico sólo traduce un momento puntual. Esta determinación se debe realizar en orina de 24 h, ya que se han encontrado variaciones considerables en la concentración urinaria de ácido úrico en cortos períodos de tiempo⁶. En nuestros pacientes no se ha analizado el ácido úrico en orina por no disponer de este parámetro en suficiente número de niños.

Un problema con el que nos hemos enfrentado a la hora de emplear el ácido úrico como predictor de grave-

dad es que no fue posible categorizar la variable, por lo que no pudo establecerse el punto de corte que permitiera diferenciar los niños más graves.

En conclusión, el valor de ácido úrico podría considerarse marcador de gravedad sólo en el subgrupo de pacientes que no presenten un TCE y especialmente en los que presentan infección meningocócica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. The Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988; 16: 1110-1116.
2. Keene AR, Cullen DJ. Therapeutic Intervention Scoring System: Update 1983. *Crit Care Med* 1983; 11: 1-3
3. Cells in crisis. Cellular bioenergetics and oxygenation in the Intensive Care Unit. *Chest* 1992; 102: 329-330.
4. Grum CM, Simon RH, Dantzer DR, Fox IH. Evidence for adenosine triphosphate degradation in critically-ill patients. *Chest* 1985; 88: 763-767.
5. Wolliscroft JO, Fox IH. Hyperuricaemia in acute illness: a poor prognostic sign. *Am J Med* 1982; 72: 58-62.
6. Christesen EF, Jacobsen J, Anker-Møller E, Schultz P, Spangsbørg N. Increased urinary loss of uric acid in adults with acute respiratory failure requiring mechanical ventilation. *Chest* 1992; 102: 556-559.
7. Stapleton FB, Nash DA, Arant BS. The role of extracellular fluid volume upon renal excretion of uric acid in puppies. *Clin Res* 1981; 29: 904-910.
8. Chen YH, Wang CL, Lee AJ, Chu ML. The relationship between serum uric acid and the prognosis of children admitted to pediatric intensive care unit. *Acta Paediatr Sin* 1994; 35: 530-535.
9. Málaga Diéguez I. Valoración del sistema de puntuación de riesgo de mortalidad pediátrica (PRISM) en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Central de Asturias. Seminario de Investigación. Universidad de Oviedo, 1999.