



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**Hipouricemia como factor de mal pronóstico para el paciente en
estado crítico: estudio observacional prospectivo.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

P R E S E N T A

DR. ORLANDO CARRILLO TORRES

TUTOR DE TESIS:

DR. EDUARDO RIVERO SIGARROA

MÉXICO D.F. JULIO 2014





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACION:

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. JOSÉ GUILLERMO DOMÍNGUEZ CHERIT.

SUBDIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA

DR. EDUARDO RIVERO SIGARROA

JEFE DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

DIRECTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer los miembros de mi familia quienes me han apoyado durante toda mi vida y han sido el pilar para lograr cada uno de mis met, sin mis padres y hermanos no sería quien soy. A mis maestros, Dr. Dominguez, Dr. Ñamendys, Dr. De la Puente, Dr. Rodriguez, Dr.Fonseca, Dra. Hernandez, Dr. Gutierrez, Dr. Baltazar y muy especialmente al Dr. Eduardo Rivero Sigarroa quien me guió durante estos dos años y me apoyó hasta el final de la especialidad enseñándome lo importante del compañerismo, liderazgo y amistad. A mis amigos quienes han sido parte fundamental en mi vida y a pesar del tiempo y distancia siguen siendo mis hermanos. Por supuesto a mis compañeros de la residencia: Armando Batz, Sergio Calleros, Zaira salmerón y Manfredy Moncada con quienes viví una serie de aventuras que son inolvidables.

INDICE

| | |
|----------------------------------|----|
| 1.- Resumen..... | 5 |
| 2.-Introducción..... | 6 |
| 3.-Marco teórico..... | 7 |
| 4.- Definición del problema..... | 11 |
| 5.-Justificación..... | 12 |
| 6.- Hipótesis..... | 13 |
| 7.-Objetivos del estudio..... | 13 |
| 8.-Metodología..... | 14 |
| 9.-Resultados..... | 15 |
| 10.-Discusión..... | 15 |
| 11.-Conclusiones..... | 16 |
| 12.-Bibliografía..... | 17 |

RESUMEN ESTRUCTURADO

INTRODUCCIÓN: El ácido úrico representa de manera indirecta la capacidad antioxidante total plasmática que posee el huésped para poder entablar una respuesta inmunológica contra un determinado antigénico ya sea lipopolisacárido o peptidoglicano en base a la etiología.

OBJETIVOS: Determinar si los niveles de ácido úrico al ingreso comparando con las de egreso y con la delta de lactato en la terapia intensiva, se asocian a mal pronóstico en el paciente crítico.

MATERIAL Y MÉTODOS: Diseño. Estudio prospectivo, longitudinal y observacional. Sitio. Unidad de terapia intensiva del Instituto Nacional de ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Periodo. 3 meses (Abril 2014 a Junio del 2014). Población. Adultos hospitalizados en la UTI durante el periodo de estudio. Criterios de inclusión. Pacientes mayores de 18 años que cumplieran con la definición de sepsis grave de acuerdo al American College of ChestPhysicians/CriticalCareSociety. Criterios de exclusión. Pacientes con insuficiencia renal aguda, hiperuricemia conocida o nutrición parenteral rica en aminoácidos o dieta hiperproteica. Criterio de eliminación: Información incompleta.

RESULTADOS: El 31.6% de los pacientes con sepsis al ingreso fallecieron, el 41 y 59% fueron mujeres y hombres respectivamente, la media de edad fue de 51 años para los que fallecieron y 46 años para los que sobrevivieron, los niveles de ácido úrico al egreso fueron de 5.01 para los que fallecieron y 1.57 para los que sobrevivieron, el promedio de estancia en la terapia intensiva fue de 5.3 días, si existió correlación entre los niveles de ácido úrico al egreso.

DISCUSIÓN: El padecimiento actual con mayor frecuencia para ingreso a la unidad de cuidados intensivos fue choque séptico por neumonía/SIRA, el segundo lugar fue sepsis abdominal. Se puede sospechar que el ácido úrico un estimulador de la respuesta inmunológica a través de la activación de células T y células dendríticas. (Que son células presentadoras de antígenos, se encargan de montar una respuesta inflamatoria contra un insulto o patógeno.)

CONCLUSIÓN: Los niveles de ácido úrico en esta población correlacionaron entre los niveles al egreso de una unidad de cuidados intensivos y la mortalidad, por lo que entre menor sean los niveles es peor pronóstico en el paciente crítico, se necesitan más estudios para estudiar futuras líneas terapéuticas con inhibidores de la xantina oxidasa.

PALABRAS CLAVE: Ácido úrico, sepsis, paciente crítico, respuesta inmunológica.

INTRODUCCIÓN

Dentro de los múltiples retos con los que se enfrenta hoy en día el intensivista, uno de los más complejos es el caso de la mortalidad en el paciente séptico; se han intentado diversos abordajes multidisciplinarios desde diferentes corrientes sin obtener en muchas ocasiones resultados favorables en el pronóstico de cada uno de ellos. ⁽¹⁾

La respuesta inflamatoria que se desencadena ante un proceso infeccioso, produce citocinas, algunas de ellas proinflamatorias y otras antiinflamatorias, de manera que se echan a andar 2 procesos simultáneamente; tanto la respuesta inflamatoria sistémica como el síndrome de respuesta antiinflamatoria y es este balance junto con polimorfismos genéticos lo que determina la sobrevida de los pacientes. ⁽²⁾

Existe una diversidad de biomarcadores como son procalcitonina, proteína C reactiva, resistina, HBGM1, ferritina, leucocitos, moléculas de adhesión intercelular, niveles de interleucina-6, que nos hablan del pronóstico del paciente séptico crítico. ⁽³⁾

El ácido úrico representa de manera indirecta la capacidad antioxidante total plasmática que posee el huésped para poder entablar una respuesta inmunológica contra un determinado antígeno ya sea lipopolisacárido o peptidoglicano en base a la etiología. ⁽⁴⁾

Un enfoque del tratamiento del paciente crítico es evitar un mayor deterioro de la función de cada uno de los órganos que conforman la economía humana que es un reflejo de una adecuada perfusión tisular, evitando un imbalance entre el aporte de oxígeno y el consumo de oxígeno a nivel local. ⁽⁵⁾

El ácido úrico se encarga de estimular la respuesta inmunológica al activar las células T y las células dendríticas que son células presentadoras de antígenos, orquestando una respuesta inmunológica adecuada contra un agente nocivo. ⁽⁵⁾

Asimismo como marcador de la capacidad antioxidante corporal permite distinguir otra herramienta más del complejo rompecabezas llamado paciente crítico cuyo campo va avanzando día a día con nuevos manejos para disminuir la morbimortalidad tan importante que generan las unidades de cuidados intensivos.

MARCO TEÓRICO

La sepsis es una de las causas más frecuentes de ingreso a la unidad de cuidados intensivos. El síndrome séptico resulta de una reacción del huésped ante la infección, que incluye una respuesta inflamatoria sistémica robusta, coagulación reforzada y alteraciones en la fibrinólisis.⁽⁶⁾

Las relaciones entre infección, inflamación y sepsis están bien definidas en consensos de sociedad de medicina crítica a nivel mundial.⁽⁷⁾

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica puede resultar de numerosas condiciones; se define “sepsis” cuando la infección es la etiología, cuando la sepsis causa al menos una disfunción orgánica e hipotensión que sea refractaria a los retos con líquidos se denomina “choque séptico”.⁽⁸⁾

Grandes estudios epidemiológicos reportan una incidencia de 1 a 3 casos por 1000 pacientes por año, resultando en 750,000 casos anualmente en los Estados Unidos.⁽⁹⁾ El costo promedio anual de un paciente séptico en la terapia intensiva en EUA es de 17 billones de dólares.⁽⁹⁾

La sobrevivencia en promedio de un paciente séptico requiere 7 a 14 días de soporte en una unidad de cuidados intensivos con la mayor parte del tiempo conectado a ventilación mecánica. Después del egreso de la terapia intensiva la media de estancia intrahospitalaria es de 10 a 14 días. La estancia intrahospitalaria promedio de los sobrevivientes a un episodio de sepsis es de 3 a 5 semanas.⁽¹⁰⁾

Los pacientes sépticos típicamente se presentan en la sexta o séptima década de la vida, siendo afectados más comúnmente varones que mujeres. Es más frecuente en pacientes con enfermedades crónicas, particularmente en huéspedes inmunocomprometidos. Las tasas de ocurrencia son más altas en pacientes con diabetes, cáncer, terapia crónica supresora inmune o virus de la inmunodeficiencia humana. Pacientes con alteraciones en la piel, especialmente víctimas de trauma o pacientes quirúrgicos también están más propensos a desarrollar sepsis. Los procesos infecciosos no tienen límites en cuanto a género, edad, raza o geografía.⁽¹⁰⁾

La sepsis es diagnosticada por historia clínica y hallazgos físicos, corroborados por exámenes de laboratorio tales como cuenta de leucocitos, citológicos de líquidos corporales y cultivos. Detectar el síndrome en pacientes hospitalizados es particularmente importante, ya que la sepsis nosocomial se asocia a mayores estancias intrahospitalarias y mayores tasas de mortalidad comparada con procesos infecciosos adquiridos en la comunidad.⁽¹¹⁾

Dentro de las definiciones utilizadas para explicar un proceso séptico de acuerdo al Colegio Americano de Médicos Chest/Sociedad de Medicina Crítica son:⁽¹²⁾

Infección: Es un fenómeno microbiano caracterizado por una respuesta inflamatoria en presencia de microorganismos o la invasión del tejido del huésped normalmente estéril por estos organismos.⁽¹²⁾

Bacteremia: Se refiere a la presencia de bacterias viables en la sangre.⁽¹²⁾

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es una respuesta inflamatoria generalizada que produce una variedad de daño clínico severo. Este síndrome es reconocido clínicamente por la presencia de 2 o más de los siguientes elementos:

Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$

Frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto

Frecuencia respiratoria >20 respiraciones/minuto o $\text{PaCO}_2 <32$ mm Hg

Leucocitos $>12,000$ células/mm³, <4000 células/mm³ Bandas 10% ⁽¹²⁾

Sepsis: Respuesta sistémica a la infección. Por lo tanto, en sepsis, los signos clínicos descritos en SRIS están presentes junto con evidencia definitiva de infección. ⁽¹²⁾

Sepsis severa: La sepsis es considerada severa cuando está asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión, o hipotensión. Las manifestaciones de hipoperfusión se pueden incluir pero no están limitadas a acidosis láctica, oliguria, o alteración aguda en el estado mental. ⁽¹²⁾

Shock séptico: Se produce cuando se presenta sepsis con hipotensión a pesar del adecuado aporte de líquidos. Esto incluye trastornos de la perfusión como la acidosis láctica, oliguria, o alteración aguda en el estado mental. Los pacientes que se encuentran recibiendo agentes inotrópicos o vasopresores pueden o no tener hipotensión en el momento que las anomalías de perfusión son mensuradas. ⁽¹²⁾

Hipotensión: Hipotensión es definido como una tensión arterial sistólica de <90 mmHg o una reducción de >40 mmHg del basal, en ausencia de otras causas de caída de la presión arterial. ⁽¹²⁾

Síndrome de disfunción multiorgánica: El síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) se refiere a la presencia de función orgánica alterada en el paciente agudamente enfermo en el que la homeostasis no puede ser mantenida sin recibir intervención. El síndrome de disfunción multiorgánica es clasificado como primario o secundario. ⁽¹²⁾

SDMO primaria es el resultado de una injuria bien definida en el cuál la disfunción orgánica ocurre en forma precoz y puede ser atribuible directamente al daño por si misma (por ej, fallo renal debido a rhabdomiólisis). ⁽¹²⁾

SDMO secundaria es un fallo orgánico que no se debe a una respuesta directa a daño en si, pero es una consecuencia de la respuesta del huésped. En el contexto de las definiciones de sepsis y SRIS, SDMO representa el más severo final del espectro de severidad de la enfermedad caracterizada por SRIS/sepsis. A pesar de que ocasionalmente existe algún grado de inseguridad en el diagnóstico, el reconocimiento no es tan difícil. ⁽¹²⁾

La mayoría de los pacientes cumplen al menos 3 criterios de SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) al ingreso a la terapia intensiva. ⁽¹⁰⁾

Los cultivos corporales son considerados elementos clave para el diagnóstico de sepsis, pero la evidencia actual sugiere que los cultivos pueden no ser pivotes como una vez se creía. Mientras los cultivos facilitan el diagnóstico de infección, no todos los pacientes infectados desarrollan sepsis, y solamente unos cuantos sepsis severa. Cultivos positivos son reportados en el 8.1% de

los casos pero existe un 50% de los cultivos que son falsos positivos, debido a contaminación durante su toma. (13)

La mortalidad hospitalaria varía de un 30 a 40% a pesar de un tratamiento apropiado en una unidad de cuidados intensivos. Predictores de mal pronóstico incluyen edad avanzada, cáncer e hipotermia. (14)

En la cama del paciente el mejor predictor del pronóstico es el número de sistemas u órganos con disfunción. Cada falla orgánica nueva le añade una mortalidad de 15 a 20% a la basal. (7)

En promedio cada paciente crítico presenta 2 o 3 fallas orgánicas al momento del diagnóstico, de ahí la necesidad de tener biomarcadores que puedan detectar más tempranamente el compromiso a diferentes niveles con alta sensibilidad y especificidad, para poder normar las conductas que van a mejorar el pronóstico de los pacientes. (15)

Además el número de órganos que fallan y la severidad de la disfunción que presentan, también se correlacionan con el pronóstico. Por ejemplo la necesidad de mayores dosis de vasoactivos se asocia con un peor pronóstico a comparación de aquellos que requieren menores dosis de los mismos. (16,17)

La ventilación minuto está incrementada y la taquipnea está presente en hasta un 80% de los pacientes críticos. Temperatura mayor a 38.5 C ocurre en aproximadamente 60% de los pacientes al ingreso pero puede estar suprimida en aquellos con edad avanzada, falla renal o pacientes que toman antiinflamatorios. La Hipotermia a pesar de que es poco frecuente es un hallazgo ominoso asociado con mortalidad de hasta un 60%. (5)

La letalidad de la hipotermia no se produce como consecuencia de la temperatura en si, sino como la relación de la hipotermia con la enfermedad crónica subyacente, choque y respuesta inflamatoria sistémica exagerada. (18)

Más del 90% de los pacientes críticos van a desarrollar hipoxemia suficiente para requerir oxígeno suplementario, generando una correlación con la razón PaO₂/FiO₂ menor a 300. La Taquicardia es un signo cardinal de sepsis a menos que los pacientes tengan una patología cardíaca de base o utilicen medicamentos bloqueadores del ritmo nodal. Anormalidades en la cuenta de leucocitos (más de 12,000 células/mm³ o menores de 4000 cels/mm³) son frecuentes para ser considerados diagnósticos. (12)

Varios biomarcadores se han propuesto como valores diagnósticos y pronósticos pero ninguno ha demostrado sensibilidad y especificidad aceptable en uso de rutina clínica, dentro de los que destacan PCR, procalcitonina, ferritina, fibrinógeno, grelina, resistina, Leptina, niveles de IL-1, IL-6, FTN-alfa, dentro de los muchos que existen mencionados en la literatura. (15)

El lactato sérico es sugerido como un marcador global de hipoperfusión e hipoxia tisular en sepsis. De acuerdo con la teoría, incluso antes de que los pacientes desarrollen franca hipotensión la perfusión tisular está alterada por depresión miocárdica e hipovolemia relativa debido a fuga endotelial, incremento en las demandas metabólicas y mecanismos vasoregulatorios alterados. (18)

Consecuentemente la demanda de oxígeno excede la disponibilidad y se refuerza la producción anaeróbica de lactato. Aunque esto se produce teóricamente, no todos coinciden en que el lactato es un marcador de hipoxia global en sepsis. (21)

Otras revisiones mencionan que el lactato es más un indicador de hipoxia regional que global, existiendo evidencias en modelos animales en el que se evidencia que el hígado e intestino son más sensibles a la alteraciones por cambios en el aporte de oxígeno. (8)

Pacientes admitidos en cuidados intensivos por cualquiera que sea la patología de base, los niveles de lactato sérico mayores de 4 mmol/litro predicen mayor mortalidad, sin embargo, aquellos pacientes que bajo un tratamiento adecuado después de 6 horas de manejo logran disminuir cifras séricas de ingreso, se ha observado mejora en la sobrevida. (16)

El ácido úrico es un potente barredor de radicales libres que incrementa la respuesta al estrés oxidativo, puede funcionar como un prooxidante, 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.

(19, 20)

Es importante definir en todo paciente crítico cuando la respuesta inflamatoria sistémica se está perpetuando por un proceso infeccioso agregado o cuando es parte de la respuesta inflamatoria inicial que desencadeno la lesión. (9)

Evitar cultivos falso-positivos es importante ya que un cultivo positivo implica pruebas diagnósticas extra, modificación de la terapia antimicrobiana y añade costos significativos incluso cuando el crecimiento es eventualmente determinado como contaminación. Los cultivos verdaderamente positivos a menudo no reflejan el factor etiológico precipitante de la sepsis, ya que muchos cultivos se obtienen después de establecido el proceso séptico. (22)

Una vez que el agente infeccioso o patógeno entra en el sistema, desencadena una producción de citocinas o mediadores al estimular los receptores Toll-like entre otros múltiples mecanismos que se han descrito para incrementar la producción de inmunoglobulinas y linfocitos T con la consiguiente producción de citocinas antiinflamatorias y proinflamatorias, esta tormenta de citocinas provoca una respuesta exagerada en el organismo lo que conlleva a la disfunción orgánica y en últimos términos la falla orgánica múltiple de donde se derivan diferentes escalas pronósticas en base a diferentes parámetros bioquímicos. Las diferentes escalas que existen en terapia intensiva, tienen el común denominador de valorar el sistema nervioso central, funcionamiento hepático, estado ácido-base, función renal, el funcionamiento pulmonar mediante los índices de oxigenación y el funcionamiento hematológico a través de las plaquetas, basándose en las escalas de Bruselas y SOFA que han demostrado mayor correlación pronóstica con el estado del paciente. (22)

De estas escalas se puede obtener información en cuanto a la severidad de la disfunción orgánica que presentan estos pacientes al ser ingresados a la terapia intensiva, sin embargo el paciente crítico es un paciente dinámico que con un manejo adecuado puede cambiar exponencialmente los pronósticos en cuestión de horas. (22)

Se han estudiado múltiples intervenciones para manejo del paciente en estado crítico, entre los que están el uso de esteroides, antioxidantes, anticuerpos monoclonales, inotrópicos, y/o aminas vasopresoras, sin que existen estudios realmente contundentes en determinar un cambio significativo para la mortalidad del paciente. (13)

La mayoría de la literatura orienta hacia un manejo desde diferentes abordajes utilizando aminas vasopresoras, antibióticos de amplio espectro en base a la sospecha clínica y basado en los antecedentes de la historia clínica, garantizando una hemodinamia adecuada así como una adecuada perfusión tisular que estará determinada por la disponibilidad de oxígeno y el consumo a nivel local. ⁽⁵⁾

La sepsis severa es un síndrome común pero con presentación variable en pacientes de todas las edades, con un amplio rango de enfermedades subyacentes siendo por ello en algunas ocasiones difícil de identificar. Este problema está compuesto por la ausencia de pruebas diagnósticas confiables. A pesar que existe debate científico en cuanto a los tratamientos, un abordaje organizado se ha mostrado que reduce la mortalidad significativamente. ⁽⁹⁾

El tratamiento del paciente séptico ha evolucionado substancialmente a algunos principios básicos: control apropiado de la infección, cultivo de accesos, inicio antimicrobiano apropiado temprano, soporte agresivo y soporte ventilatorio no lesivo. ⁽²³⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se han realizado grandes avances en el campo de la medicina crítica específicamente en el grupo de pacientes con sepsis severa, sobre todo descubrimientos trascendentales a nivel del código genético como son los polimorfismos nucleótidos, es decir, algo más allá del manejo de las aminas vasopresoras, del uso de la proteína C activada, diversos inotrópicos del tipo de levosimendan así como dobutamina o el adecuado y oportuno empleo de antibióticos ya que cuando se han agotado todos y cada uno de estos recursos el desenlace en estos pacientes suele ser desfavorable.

En un afán descubrir biomarcadores, que junto con la clínica nos permitan dar seguimiento como instrumentos de medición a cada uno de los órganos de la economía, los criterios para ingresar un paciente a la unidad de cuidados intensivos cada vez son mas estrictos debido a que la inversión que se llevará a cabo es costosa y se esperan resultados óptimos. ⁽¹⁰⁾

Dentro de los marcadores que más se utilizan en la literatura médica se encuentran la proteína C reactiva, la procalcitonina, ferritina, fibrinógeno, albúmina o niveles de interleucinas, todo esto conlleva a una aproximación en el funcionamiento del sistema inmunológico ya que el imbalance entre la producción de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios es lo que produce la respuesta exagerada del sistema inmune repercutiendo en el funcionamiento de los órganos. ⁽¹⁴⁾

En la valoración inicial del paciente crítico se intenta determinar la respuesta de cada uno de los sistemas corporales (cardíaco, hepático, pulmonar, gastrointestinal) al daño por sepsis para así, tratar de predecir la respuesta a un tratamiento específico siempre tomando en cuenta la farmacodinamia y farmacocinética del paciente crítico pues presenta modificaciones en los volúmenes de distribución, la hidro o liposolubilidad farmacológica, la vida media entre otros. ⁽¹⁷⁾

Se han realizado mediciones de una gran cantidad de sustancias inflamatorias en un intento de predecir el pronóstico del paciente séptico crítico, de tal manera que es difícil encontrar una sola sustancia que pueda integrar el funcionamiento de toda la economía humana. ⁽²⁴⁾

Se define como hipouricemia a valores séricos iguales o menores a 2 mg/dL. Abou-Mourad y colaboradores ⁽²⁶⁾, 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. ⁽²⁷⁾

La respuesta inflamatoria permite diferenciar que paciente es capaz de montar una respuesta frente a un agente nocivo o patológico y que pacientes se encuentran anérgicos en donde a pesar de las intervenciones médicas ya no van a responder en la misma magnitud cuando se presenta el episodio con todos los órganos funcionales al 100%. ⁽¹⁾

JUSTIFICACIÓN

Para poder determinar qué pacientes serán candidatos a una terapia intensiva es necesario el uso de biomarcadores que junto con los hallazgos clínicos y parámetros como la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura y diuresis, amplían el panorama sobre que paciente beneficiará con los cuidados en esta unidad. ⁽¹⁰⁾

El marcador ideal es aquel que sea reproducible y que no tenga dificultades técnicas en su determinación para poder utilizarse comúnmente. ⁽⁷⁾

El ácido úrico es un marcador que se puede determinar con facilidad en las terapias intensivas, que no es costoso y puede monitorizarse diariamente, representa de manera indirecta o inferida la capacidad antioxidante que presenta el organismo para responder ante un estímulo ya sea inflamatorio o infeccioso. ⁽⁴⁾

Existe en la literatura médica mexicana pocos estudios que hagan alusión al ácido úrico como biomarcador de mal pronóstico en sepsis.

Entre estos existe un estudio que se basa en la caracterización de la capacidad antioxidante total junto con niveles séricos de creatinina que determina un mal pronóstico del paciente crítico, sin

embargo en esta línea de investigación se propuso a la hiperuricemia al ingreso como un factor de mal pronóstico en el paciente séptico crítico. (22)

Otro concluye que la delta de ácido úrico es un marcador accesible que correlaciona la gravedad de la sepsis, pero las concentraciones séricas no son útiles como predictores de evolución. (25) El ácido úrico se encarga de estimular la respuesta inmunológica al activar las células T y las células dendríticas que son células presentadoras de antígenos, orquestando una respuesta inmunológica adecuada contra un agente nocivo.

De los biomarcadores más actuales como son la gelsolina, grelina, o proteínas internucleares alfa, no existe entre ellos un marcador con sensibilidad y especificidad elevada y muchos solamente se determinan a nivel experimental. (12)

HIPÓTESIS

La disminución de ácido úrico en los pacientes críticos durante la estancia en la terapia intensiva se asocia a mal pronóstico.

OBJETIVOS

Principal:

- Determinar si la disminución de los niveles de ácido úrico durante la hospitalización se asocian a mal pronóstico en el paciente crítico.

Secundarios:

- Determinar la mortalidad de la terapia intensiva del INCMNSZ desde abril del 2014 hasta Junio del 2014.

- Determinar la principal causa de ingreso a la terapia intensiva del INCMNSZ desde abril del 2014 hasta Junio del 2014.

- Determinar la estancia intrahospitalaria promedio los pacientes en la Terapia intensiva del INCMNSZ desde abril del 2014 hasta Junio del 2014.

- Determinar los niveles de ácido úrico al ingreso así como a su egreso de la terapia intensiva del INCMNSZ desde abril del 2014 hasta Junio del 2014.

- Determinar los niveles de lactato ingreso así como al egreso de la terapia intensiva del INCMNSZ desde abril del 2014 hasta Junio del 2014.

MÉTODOLOGIA

Diseño. Estudio prospectivo, observacional, transversal.

Sitio. Unidad de terapia intensiva del INCMNSZ

Periodo. Se realizó recolección de datos en el periodo comprendido de Abril del 2014 hasta Junio del 2014.

Población: Se incluirán a todos los pacientes que se ingresen a terapia intensiva desde el mes de Abril del 2014 a Junio del 2014

Criterios de inclusión. Pacientes mayores de 18 años que ingresen a la unidad de cuidados intensivos desde abril del 2014 hasta junio del 2014.

Criterios de exclusión: Pacientes con uso de Halopurinol, diagnóstico de gota, nutrición parenteral rica en aminoácidos o dieta hiperproteica. No se excluirán otros pacientes ya que se buscara el delta de ácido úrico, esto es, la diferencia la cantidad de ácido úrico al ingreso y egreso.

Luego de corroborar que los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión 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 al egreso.

Para el análisis de la gravedad se recurrió a la escala pronostica 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.

Criterio de eliminación. Información incompleta.

Análisis estadístico.

Procedimiento. Al ingreso en terapia se capturaron las variables demográficas, clínicas y paraclínicas relevantes para el cálculo de la escala APACHE II y se tomaron muestras para nivel de ácido úrico sérico y lactato. Al egreso se determinaron nuevamente los valores séricos de ácido úrico y lactato.

Recursos. Aportados por el investigador principal: Formatos de captura y computadora personal.

Se utilizó estadística analítica para variables cuantitativas: medias, desviación estándar y cualitativas, nominales y ordinales; frecuencias simples y porcentajes. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la asociación entre ácido úrico y gravedad de la sepsis en base a la significancia $p < 0.05$, regresión logit para variables dicotómicas (mortalidad) versus ácido úrico al ingreso y al egreso.

Paquete estadístico. SPSS v.20 (SPSS, Chicago, IL).

RESULTADOS

En el estudio, se incluyeron a 85 pacientes de los cuales 51 (59%) corresponden al género masculino y 34 (41%) corresponden al género femenino, fallecieron un total de 26 pacientes (31%), 15 pacientes (58%) hombres y 11 paciente (42%) mujeres.

Al realizar las pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, se observó que la distribución de la población fue no normal; por esto se aplicaron pruebas paramétricas para el análisis estadístico. Se observó una distribución normal de la población a estudiar por lo que se procede a la aplicación de pruebas paramétricas, con una $p < 0.05$.

Para las variables de mortalidad y ácido úrico junto con sus respectivos histogramas, se puede observar la distribución que ya había mostrado, tanta la asimetría como la kurtosis dentro de la normalidad.

Los niveles de ácido úrico al egreso si fueron estadísticamente significativos mediante la prueba de T student para muestras independientes con $p = 0.007$, para influir en la mortalidad.

Los niveles de ácido úrico al ingreso no fueron estadísticamente significativos mediante la prueba T de student para muestras independientes con $p = 0.17$.

El coeficiente de correlación de Pearson fue negativo encontrándose una relación inversa entre los niveles de ácido úrico al egreso y la mortalidad con un p bilateral < 0.05 con significancia estadística.

Cuando se asoció la prueba Chi cuadrada para los niveles de ácido úrico al egreso y el APACHE II si fue estadísticamente significativo.

La asociación de la Chi cuadrada para los niveles de ácido úrico al ingreso con el APACHE II fue estadísticamente significativa; los niveles de ácido úrico al ingreso no se asociaron a mortalidad determinada por la t de student.

En cuanto a la estancia intrahospitalaria el 3.6% estuvieron 3 días, el 18.3% duraron 4 días, el 19.3% duraron 5 días, el 31.7% estuvieron 6 días, el 24.5% duraron 7 días, el 2.5% estuvo 8 días.

DISCUSIÓN

El padecimiento actual por el cual fue motivo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos con mayor frecuencia fue choque séptico secundario a neumonía de focos múltiples, en segundo lugar sepsis abdominal ya sea por consecuencia de algún evento quirúrgico inicial o como efecto del mismo.

Los pacientes se reanimaron por metas propuestas en las guías clínicas para manejo del paciente séptico, utilizando esquemas antimicrobianos de amplio espectro siendo necesario escalar en varias ocasiones hasta un segundo o tercer esquema.

Los pacientes no sobrevivientes con mayor score de APACHE 2 al ingreso se correlacionaron inversamente con aquellos pacientes cuyos niveles de ácido úrico se encontraban disminuidos lo que hace inferir una falla bioenergética a nivel celular.

Cualquier proceso infeccioso sea a nivel pulmonar, abdominal o vías urinarias desencadena como común denominador una respuesta inflamatoria con producción de interleucinas, moléculas de adhesión intercelular, alteración en las uniones intercelulares con diferentes biomarcadores que orientan hacia la magnitud del proceso que se está llevando a cabo, siendo los cambios dinámicos de un paciente a otro.

Al ser el ácido úrico un estimulador de la respuesta inmunológica a través de la activación de células T y células dendríticas, éste procuró una respuesta inflamatoria contra los patógenos.

Algunos factores coadyuvantes, que no se pueden medir, ya sea múltiples traumas quirúrgicos o enfermedades metabólicas de base provocando un bloqueo metabólico, en la que no se pueden sintetizar nuevos factores de defensa del huésped para contrabalancear la respuesta inflamatoria inicial.

Esto afirma la teoría de que al agotarse la reserva inmunológica del huésped luego de la respuesta inicial a los patógenos productores de respuesta inflamatoria éste se vuelve susceptible procesos infecciosos nuevos sin la capacidad de generar una nueva respuesta inflamatoria.

CONCLUSIONES:

En los pacientes que fallecieron la hipouricemia en el último día nos muestra la falta de respuesta o capacidad antioxidativa para lograr evitar la respuesta inmunológica desencadenada por el patógeno/ evento desencadenante. En cuanto a la respuesta de tratamiento valorando los niveles de ácido úrico se encontró que se influye de gran manera por la hemodinamia del paciente por la repercusión en la perfusión tisular.

Entonces la formación de los radicales libre en exceso, la disminución de los antioxidantes o el agotamiento de las defensas del huésped es reflejado por los niveles plasmáticos de ácido úrico.

En el proceso séptico, más específicamente en el campo de la genética la falta de traducción o transcripción a nivel del código genético favorecen o deprimen la respuesta inmunológica, sin embargo faltan más avances y más estudios para determinar ésta influencia.

En la literatura que estudios describen al estado nutricional como un factor contribuyente para el pronóstico en los pacientes críticamente enfermos, pues la síntesis de proteínas a nivel celular depende de un sustrato adecuado que proviene de una dieta adecuada y balanceada.

Queda la interrogante de otros factores generadores de la disminución de niveles de ácido úrico como lograr determinar el comportamiento que sufren los niveles de ácido úrico durante toda la estancia del paciente en la unidad de cuidados intensivo.

Bibliografia

- 1) Donnino et al. Coenzyme Q10 levels are low and are associated with the inflammatory cascade in septic shock. *Critical Care*. 2011;15(4):89-96.
- 2) Llorente et al. Association between serum soluble CD40 ligand levels and mortality in patients with severe sepsis. *Critical Care*. 2011; 15(4): 80 – 92.
- 3) Ward et al. The Compensatory Anti – inflammatory Response Syndrome(CARS) in Critically Ill Patients. *Clin Chest Med*.2008;29(9):617–625.
- 4) Ruggieri et al. Mitochondrial Dysfunction and Resuscitation in Sepsis. *Crit Care Clin*. 2010; 26(2):567–575.
- 5) Tae-Hoon Kim et al. Genipin Attenuates Sepsis by Inhibiting Toll-Like Receptor Signaling. *Molecular Medicine*. 2012;18(4):455-465.
- 6) Ming Han Li et al. Dextromethorphan Efficiently Increases Bactericidal Activity Attenuates Inflammatory Responses, and Prevents Group A streptococcal sepsis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2011; 55(3): 967–973.
- 7) Dröge. Oxidative stress and ageing: is ageing a cysteine deficiency syndrome?. *Phil. Trans. R. Soc. B*. 2005;360(7): 2355–2372.
- 8) Kolls, *The Journal of Clinical Investigation*, volume 116 Number 4 April 2006, pp 860 -862.
- 9) Biswal et al. Sepsis: Redox Mechanisms and Therapeutic Opportunities, *Antioxid Redox Signal*. 2007; 9(11): 1959–1961.
- 10) Chatterjee et al. Oxidative stress induces protein and DNA radical formation in follicular dendritic cells (FDCs) of the germinal center and modulates its cell death patterns in late sepsis. *Free Radic Biol Med*. 2011; 50(8):988–999.
- 11) Alonso de Vega et al. Plasma redox status relates to severity in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2000;28(6):1812 – 1814.
- 12) Srivastava et al. Aldose Reductase Inhibition Suppresses Oxidative Stress- Induced Inflammatory Disorders. *Chem Biol Interact*. 2011;191(30):330–338.
- 13) Tang et al. High-Mobility Group Box 1, Oxidative Stress, and Disease. *Antioxidants and Redox signaling*. 2011;14(7):1-8.
- 14) Brenner et al. Redox Responses in Patients with Sepsis: High Correlation of Thioredoxin-1 and Macrophage Migration Inhibitory Factor Plasma Levels. *Mediators of Inflammation*.

- 15) Hülya Bayır et al. Bench-to-bedside review: Mitochondrial injury, oxidative stress and apoptosis – there is nothing more practical than a good theory. *Critical Care*. 2010;12(1):1–11.
- 16) Abiles et al. Oxidative stress is increased in critically ill patients according to antioxidant vitamins intake independent of severity: a cohort study. *Critical Care* 2010;10(5):1-12.
- 17) Gough et al. The Ratio of Arginine to Dimethylarginines is Reduced and Predicts Outcomes in Patients with Severe Sepsis. *Crit Care Med*. 2011;39(6):1351–1358.
- 18) Muhl et al. Comparison of oxidative stress & leukocyte activation in patients with severe sepsis & burn injury. *Indian J Med Res* 134. 2011;10(3):69-78.
- 19) Huet O, Dupic L, Harrois A, Duranteau J. Oxidative stress and endothelial dysfunction during sepsis. *Front Biosci* 2011;1:1986-1995.
- 20) 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.
- 21) Soga et al, Oxidative Stress-Induced Diseases via the ASK 1 Signaling Pathway, *International Journal of Cell Biology*, Volumen 2012.
- 22) Tang et al. Nuclear Heat Shock Protein 72 as a Negative Regulator of Oxidative Stress (Hydrogen Peroxide)-Induced HMGB1 Cytoplasmic Translocation and Release. *J Immunol*. 2007; 178(11):7376–7384.
- 23) Ghezzi. Role of glutathione in immunity and inflammation in the lung. *International Journal of General Medicine*. 2011;4(2):05 – 113.
- 24) Ghiselli, et al. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: Critical View and Experimental data. *Free Radical Biology & Medicine*. 2000;29(11): 1106–1114.
- 25) Peralta-prado A, Ramirez hinojosa JP, Ramirez-Prado A, Lopez-Aguilar CE, Maya-Romero H, Carrillo-Esper R. Correlación de la delta de ácido urico con la gravedad de la sepsis. *Med int mex* 2013; 29: 154-158
- 26) Abou-Mourad NN, Chamberlain BE, Ackerman NB. Poor prognosis of patients with intra-abdominal sepsis and hypouricemia. *Surg Gynecol Obstet* 1979;148:358-360.
- 27) Tsai K, Hsu TG, Kong CW, Lin K, Lu F. Is the endogenous peroxyl-radical scavenging capacity of plasma protective in systemic inflammatory disorders in humans? *Free Rad Biol Med* 2000;28:926-933. 14. Dellinger
- 28) Carrillo-ESper R, Carrillo-Cordova JR, Carrillo-Cordova. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades intensivas mexicanas. *Cir Ciruj* 2009; 77: 301-308.