



**Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina**

**Hospital General "Dr. Manuel Gea González"**

**Correlación de los niveles séricos de ácido úrico con la severidad de sepsis**

**Que para obtener la especialidad en:  
MEDICINA INTERNA**

**Presenta:  
Amy Bethel Peralta Prado**

**Director de Tesis:  
Heriberto Maya Romero**

**Codirector de Tesis:  
Margarita Torres Tamayo**

**Julio 2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González bajo la Dirección del Dr. Heriberto Maya Romero**

**Este trabajo de Tesis con No. 14-45-2012, presentado por la alumna Amy Bethel Peralta Prado se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Dr. Heriberto Maya Romero y la División de Investigación Clínica por la Dra. Margarita Torres Tamayo con fecha del 25 de Julio 2012 para su impresión final.**

**División de Investigación Clínica  
Dra. Margarita Torres Tamayo**

**Tutor principal  
Dr. Heriberto Maya Romero**

**Dra. María Elisa Vega Memije**  
**Subdirección de Investigación**  
**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

---

**Dr. Octavio Sierra Martínez**  
**Director de enseñanza**  
**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

---

**Dr. Rogelio Zacarías Castillo**  
**Jefe de la División de Medicina Interna**  
**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

---

**Dr. Heriberto Maya Romero**  
**Médico Adscrito de la División de Medicina Interna**  
**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

---

**Correlación de los niveles séricos de ácido úrico con la severidad de sepsis**

**Colaboradores:**

**Dra. Margarita Torres Tamayo**

**Firma:** \_\_\_\_\_

*El 'ser doctor' es una sensación llena de experiencias alegres y tristes, dolorosas y satisfactorias...  
La medicina es un periplo maravilloso que acompaña, que fortifica, que renueva y que tiene la  
virtud de sembrar un día y deshojar al día siguiente "*

*Arnoldo Kraus*

## **Agradecimientos**

A Dios y a María

A mis padres porque están a pesar de la distancia o la muerte, gracias por la vida, por mis hermanos, por la constancia, por los desvelos, los regaños, el gran esfuerzo, los cuidados, los consejos, las lágrimas, por mostrarme la dignidad, por enseñarme a compartir y a trabajar, por su vida ejemplar y por el infinito amor, no sólo mi agradecimiento, todo mi amor, admiración y respeto

A Dan, Aldo y José por caminar a mi lado, por ser mi piedra de sostén, mi motor y mi razón

A mis abuelos Taurina y Francisco y a Ivanna, sólo por ser

A Alexandra, Ariadna, Azyadeth y Norma Mateos, por la amistad, constancia y lealtad

A Fabiola, Yedith, Sergio, Mitzi, Priscilla, Mayte, Maga, Iván, Roberto, Diego, Rosalinda, Minerva, Sandra y Paola, por brindarme sus momentos

Al padre José María Briones, Geney Tabares y a mi tío José Peralta

Dr. Heriberto Maya, Dra. Karina Tenorio, D C. Enrique Espinoza, Dr. Rogelio Zacarías Castillo, Mary Chuy, a mi heroína Petrita y a los enfermeros Marco y Lucy, por el apoyo a todos niveles

A los estudiantes Yicel, Graciela y Diego por mantener vivo mi entusiasmo

A Adolfo Ortiz y Yazmín, por entrar a mi vida en el momento justo

A los pacientes, los libros que también escuchan, aman, odian, lloran, respiran, viven y mueren

A Juan

A los doctores Alexandro Bonifaz Trujillo y Raúl Carrillo Esper por las oportunidades

Y siempre a mi maestro Dr. Gustavo Reyes Terán

*“Los libros se escriben con la parte trasera del lápiz... la vida también”* Mark Twain

## Correlación de los niveles séricos de ácido úrico con la severidad de sepsis

### INDICE

Glosario .....	IX
Relación de figuras y tablas.....	X
Resumen .....	XI
Abstract.....	XII
1. Introducción .....	1
2. Antecedentes.....	5
3. Justificación .....	8
4. Pregunta de investigación .....	9
5. Objetivos.....	9
5.1. Objetivo General .....	9
5.2. Objetivos Particulares .....	9
6. Material y Métodos .....	10
6.1. Tipo de estudio .....	10
6.2. Ubicación temporal y espacial .....	10
6.3. Criterios de selección de la muestra.....	10
6.4. Variables .....	11
6.5. Tamaño de la muestra.....	12
6.6. Análisis estadístico .....	12
6.7. Descripción operativa del estudio.....	12
7. Resultados.....	13
8. Discusión .....	17
9. Conclusiones .....	18
10. Perspectivas .....	19
11. Bibliografía.....	20
12. Anexos.....	22
12.1. Hoja de captura de datos .....	22

## **GLOSARIO**

ALT. Alanin aminotransferasa

APACHE II. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation versiónII

AST. Aspartato aminotransferasa

AU. Ácido úrico

BNP. Péptido cerebral natriuretico

BUN. Nitrógeno uréico sanguíneo

CAT. Capacidad antioxidante total

Cr. Creatinina; EAT= Estado antioxidante total

DE. Desviación estándar

DM. Diabetes Mellitus

ECG. Escala de coma de Glasgow

HAS. Hipertensión arterial sistémica

INR. International normalized ratio

MODS. Multiple Organ Dysfunction Score

NOS. Especies reactivas de nitrógeno

PAD. Presión arterial diastólica

PAS. Presión arterial sistólica

PCRe. Proteína C reactiva

ROS. Especies reactivas de oxígeno

SIRS. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

SOD. Superóxido dismutasa

SOFA. Sequential Organ Failure Assessment

TTP. Tiempo de tromboplastina parcial

UTI. Unidad de terapia intensiva

VSG. Velocidad de sedimentación globular

## RELACION DE FIGURAS Y TABLAS

**Gráfico 1.** Enfermedades infecciosas que condicionaron la sepsis.

**Gráfico 2.** Comorbilidades.

**Tabla 1.** Mecanismos que influyen en el desarrollo de la sepsis.

**Tabla 2.** Estudios previos de ácido úrico y estado antioxidante en pacientes con sepsis.

**Tabla 3.** Descripción de variables dependientes e independientes utilizadas en el estudio.

**Tabla 4.** Niveles de ácido úrico en dos tiempos y delta de ácido úrico en diferentes grados de APACHE II y SOFA.

**Tabla 5.** Niveles de ácido úrico en dos tiempos con el motivo de egreso hospitalario.

**Tabla 6.** Correlación de ácido úrico en dos tiempos con SOFA y APACHE II.

**Tabla 7.** Otras variables que influyeron en el grado de SOFA.

**Tabla 8.** Otras variables que influyeron en el grado de APACHE II.

## RESUMEN

**JUSTIFICACIÓN.** Cada año se reportan 750 000 casos de sepsis, de los que 210 000 fallecen; la mortalidad se asocia principalmente a retrasos en el diagnóstico e inicio tardío del tratamiento. La variedad y complejidad de los síntomas dificultan el reconocimiento temprano. En ocasiones es difícil distinguir entre un cuadro de sepsis con enfermedades, metabólicas, inflamatorias, endocrinológicas o cardiovasculares, por lo que se han utilizado diversos biomarcadores como Procalcitonina y péptido cerebral natriurético (BNP); el ácido úrico (AU) constituye uno de los más accesibles y económicos. Se han descrito pocos estudios acerca de la importancia del ácido úrico como marcador de sepsis; hasta el momento los estudios realizados incluyen principalmente población caucásica, en general se desconoce el papel fisiopatológico en la sepsis en población latinoamericana. **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.** ¿Cuál es la correlación de los niveles séricos de AU con la severidad de la sepsis? **OBJETIVO.** Determinar la correlación de AU con la severidad de la sepsis. **DISEÑO.** Analítico, abierto, observacional, retrospectivo, transversal. **MATERIALES Y MÉTODO.** Se seleccionaron expedientes de pacientes que fueron hospitalizados en Medicina Interna entre el periodo de Diciembre 2011 a Mayo 2012 con diagnóstico de sepsis de cualquier sitio. *Criterios de Inclusión.* Mayores de 18 años que hayan cursado con sepsis, hospitalizados por causa del cuadro infeccioso o que durante su hospitalización por otra causa hayan presentado sepsis o choque séptico. Infección corroborada mediante cultivos, estudios de serología o biopsia. *Criterios de exclusión.* Pacientes en sustitución renal. Antecedente o cuadro clínico de gota. *Criterios de eliminación.* Pacientes que durante la hospitalización se haya descartado infección. Expedientes incompletos o que no cuenten con estudios necesarios para estimar APACHE II al ingreso y SOFA. Pacientes con nutrición parenteral rica en aminoácidos o con dieta hiperprotéica. **VALIDACIÓN DE DATOS.** Se usó estadística analítica; para variables cuantitativas: medias + desviación estándar y cualitativas, nominales y ordinales, frecuencias simples y porcentajes, para evaluar la asociación entre AU y severidad de sepsis se usó el coeficiente de correlación de Pearson. **RESULTADOS.** Se revisaron 38 expedientes de los cuales 20 (53%) correspondían hombres y 18 (47%) a mujeres; la media de edad fue de 50 años (19 a 85). El principal diagnóstico infeccioso fue la neumonía; seguido de infección de tejidos blandos. Se observó disminución del ácido úrico durante la evolución de la sepsis (AU final) con respecto al AU inicial en el grupo de APACHE II < 20 (3.9) y de 20 a 24 (3.1); ( $p=0.012$ ). Se realizó la delta de AU en dos tiempos la cual fue de 3.3mg/dL en el grupo de choque séptico, y de 1.7mg/dL en el grupo de sepsis ( $p= 0.045$ ). En cuanto al motivo de alta, la delta de AU también mostró diferencias significativas. **CONCLUSIONES.** La delta de AU (3.3mg/dL) es un parámetro sensible y económico para evaluar la severidad de la sepsis. Los niveles séricos de ácido úrico al ingreso no son útiles para predecir la evolución de la sepsis. Los niveles séricos de ácido úrico durante la sepsis por debajo parámetros normales se correlacionan con la severidad de la sepsis. Existe una correlación negativa de la delta de AU durante la sepsis en pacientes con APACHE II.

**PALABRAS CLAVE.** Ácido úrico, sepsis, choque séptico, APACHE II, SOFA.

## **ABSTRACT**

**JUSTIFICATION.** Anually 750 000 reported cases of sepsis, of whom 210 000 die, the mortality is mainly associated with delays in diagnosis and late initiation of treatment. The variety and complexity of symptoms early recognition difficult. It is sometimes difficult to distinguish between an ill sepsis, metabolic, inflammatory, endocrine or cardiovascular disease, so have used various biomarkers such as procalcitonin and brain natriuretic peptide (BNP), the uric acid (UA) is one of the most accessible and affordable. Few studies have been reported about the importance of uric acid as a marker of sepsis and so far the studies included mainly Caucasian population and is generally unknown pathophysiological role in sepsis in Latin American population. **PROBLEM.** What is the correlation of serum UA with severity of sepsis? **OBJECTIVE.** To determine the correlation of UA with severity of sepsis. **DESIGN.** Analytical, open, observational, retrospective, cross. **METHODS.** We selected records of patients who were hospitalized in internal medicine between the period December 2011 to May 2012 with a diagnosis of sepsis in any site. Inclusion Criteria. 18 and older who have completed with sepsis, hospitalized because of the infection or during hospitalization for other reasons submitted sepsis or septic shock. Infection confirmed by culture, serology or biopsy studies. Exclusion criteria. Patients on renal replacement therapy. History or clinical symptoms of gout. Elimination criteria. Patients during hospitalization has been ruled out infection. Incomplete applications or studies have not needed to estimate APACHE II and SOFA admission. Patients with parenteral nutrition rich in amino acids during hospitalization or warrant high protein diet. **DATA VALIDATION.** Statistical analysis was used, for quantitative variables: mean  $\pm$  standard deviation and qualitative, nominal and ordinal, simple frequencies and percentages, to assess the association between UA and severity of sepsis was used Pearson correlation coefficient. **RESULTS.** We reviewed 38 cases of which 20 (53%) were men and 18 (47%) were female, the mean age was 50 years (19 to 85). The main infectious diagnosis was pneumonia, followed by soft tissue infection. There was a reduction of uric acid during the evolution of sepsis (AU final) with respect to the initial AU in the group of APACHE II <20 (3.9) and 20 to 24 (3.1) ( $p = 0.012$ ). Delta was performed in two stages AU which was 3.3mg/dL in the group of septic shock, and 1.7mg/dL in the sepsis group ( $p = 0.045$ ). As to the reason for discharge, the delta of UA also showed significant differences. **CONCLUSIONS.** The delta of AU (3.3mg/dL) is a sensitive parameter to assess the economic and severity of sepsis. Serum levels of uric acid on admission are not useful for predicting the evolution of sepsis. Serum levels of uric acid during sepsis below normal parameters correlate with the severity of sepsis. There is a negative correlation of delta of UA during sepsis in patients with APACHE II.

**KEY WORDS.** Uric acid, sepsis, septic shock, APACHE II, SOFA.

## 1. INTRODUCCIÓN

La sepsis se define como la presencia de manifestaciones sistémicas secundarias a una infección documentada según los criterios de la *Surviving Sepsis Campaign*. En general se describen dos estados de gravedad: <sup>1,2</sup>

- La sepsis severa es la presencia de disfunción orgánica secundaria a infección, se manifiesta por hipotensión, o datos de hipoperfusión como: hiperlactatemia y falla renal. La hipotensión inducida por sepsis se define como presión arterial sistólica (PAS) < 90mmHg, presión arterial media < 70mmHg, disminución en PAS mas de 40mmHg de la basal o 2 desviaciones estándar de la establecida para la edad y excluyendo otras causas.
- El choque séptico, que corresponde a sepsis severa asociada a hipotensión con datos de hipoperfusión refractaria a una adecuada resucitación hídrica. Estas dos complicaciones afectan a millones de individuos alrededor de todo el mundo, causando la muerte en uno de cada cuatro personas que la padecen.

Se estima una incidencia anual de 750,000 casos en los Estados Unidos y se ha observado un incremento en la frecuencia debido al aumento en la sobrevida, incremento de cepas resistentes, inmunocompromiso y cirugías de alto riesgo. La tasa de mortalidad asociada a sepsis severa y choque séptico es de 25 a 30% y de 40 a 70%, respectivamente. <sup>3</sup>

Entre las estrategias de diagnóstico y clasificación de la sepsis se han establecido los siguientes: <sup>4,5</sup>

- Clínicos. Alteración de signos vitales: taquicardia, hipotensión o hipertensión, fiebre o hipotermia.
- Documentar la sepsis. Evaluar cuenta leucocitaria y cultivos.
- Evaluar severidad. Compromiso cardiovascular (elevación de lactato, hipotensión), respiratorio (gasometría arterial), hematológico (plaquetas, TTP, INR), neurológico (Escala de coma de Glasgow ECG), renal (oliguria, anuria, electrolitos, BUN, creatinina) y hepático (bilirrubinas, aspartato aminotransferasa (AST), alanin aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina).

La sepsis progresa a sus formas severas cuando el huésped no puede contener la infección primaria, sin embargo este problema se atribuye con mayor importancia a las características del microorganismo que a las propias del huésped. <sup>3</sup>

Entre los mecanismos que influyen al desarrollo de la sepsis se han descrito: los propios del microorganismo, la Inmunidad innata, la inmunidad adquirida, la vía proinflamatoria, la vía antiinflamatoria la hipoxia, la apoptosis y la vía endócrina. <sup>3</sup> (Tabla 1)

**Tabla 1.** Mecanismos que influyen en el desarrollo de sepsis

<b>Vía inmunológica</b>	<b>Sustrato</b>
Propios del microorganismo	Superantígenos (TSST-1) exotoxinas y endotoxinas (lipopolisacáridos)
Inmunidad innata	TLR-2, TLR-4, monocitos, macrófagos y neutrófilos
Inmunidad adquirida	Células B (células plasmáticas e inmunoglobulinas), células T CD4+ (Th1 y Th2)
Vía proinflamatoria	TNF- $\alpha$ , Il-1b, Il-6, PG, leucotrienos, bradicinina, factora activador plaquetario, proteasas (elastasa), ON, disminución de proteína C y S, de antitrombina III y factor tisular, incremento del inhibidor del factor activador de plasminógeno
Vía antiinflamatoria	Il-10 y receptores TNF- $\alpha$
Hipoxia	Induce al factor de crecimiento endotelial vascular
Inmunosupresión y apoptosis	Apoptosis de linfocitos y células del epitelio intestinal
Vía endocrina	Insuficiencia suprarrenal, deficiencia de vasopresina e hiperglucemia

Il= Interleucina; ON= Oxido nítrico; PG= Prostaglandinas; Th= T helper; TLR= Toll like receptor; TNF= factored necrosis tumoral a o b; TSST= Toxic shock síndrome toxin

Adaptado de Russell JA. Management of Sepsis. N Engl J Med 2006;355:1699-1713.

Esta secuencia de eventos conduce a la activación de células inmunes con la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS); los mediadores inflamatorios son importantes para la destrucción de patógenos pero si la respuesta es sobre-estimulada puede causar daño orgánico y muerte. La capacidad antioxidante total (CAT) varía durante el desarrollo sepsis. Pascual y colaboradores<sup>6</sup> reportaron que los niveles plasmáticos de CAT se encontraban más bajos en pacientes con sepsis pero eran mayores en pacientes con choque séptico, comparados con individuos control.<sup>7</sup>

En diversos estudios se ha descrito que los niveles séricos de capacidad total de antioxidante se incrementan en pacientes críticamente enfermos. Algunos autores han medido el CAT para determinar los cambios reales en el estado de antioxidación de un paciente con sepsis en las diversas etapas.<sup>6,8</sup>

Bajo condiciones de isquemia, seguidas de reperfusión, la enzima xantina oxidasa cataliza la formación de ácido úrico con la coproducción de Oxígeno cuya liberación resulta en el reclutamiento y activación de neutrófilos y su adhesión a células endoteliales.<sup>7</sup>

El AU y la relación ROS/RNS (Especies reactivas del oxígeno /especies reactivas de nitrógeno) son importantes moléculas de señalización, pero un exceso en su producción da paso al estrés oxidativo y el déficit favorece el inicio y la progresión de la sepsis, así como la insuficiencia orgánica y colapso cardiovascular. Las ROS y RNS tienen varios efectos importantes sobre la función endotelial y están implicados en la regulación fisiológica y la fisiopatología de la enfermedad. El desequilibrio entre la producción de ROS y su eliminación efectiva de los sistemas antioxidantes no enzimáticos y enzimáticos podría inducir la disfunción endotelial con alteraciones del tono vascular, el aumento de las propiedades de adhesión de células (leucocitos y adhesión plaquetaria), aumento de la permeabilidad de la pared vascular y un estado procoagulante. 9, 10

Los niveles de CAT elevados se pueden atribuir a la repuesta al estrés oxidativo o a un mecanismo de compensación a la depleción de los componentes antioxidantes; sin embargo es posible que el incremento en el CAT sérico por sí mismo empeore la sepsis severa sugiriendo que la terapia antioxidante no debe ser utilizada rutinariamente para sepsis severa ya que el mecanismo de acción es desconocido. Se han creado hipótesis que el proceso anti-inflamatorio es activado a un contrabalance excesivo de niveles de citocinas proinflamatorias o estrés oxidativo. Es posible que esta desregulación en el sistema antioxidante contribuya a disfunción inmune y peor pronóstico ya que muchos de estos estudios encontraron que los potenciales antioxidantes en plasma eran menores en aquellos con sepsis severa. <sup>6,11</sup>

Las células vasculares son capaces de liberar intermediarios reactivos de oxígeno que pueden estar asociados con la disfunción endotelial de la sepsis. Estos compuestos pueden activar factores de transcripción como NF-kappa-b que sostienen el proceso inflamatorio o sistemas enzimáticos como el poli (ADP-ribosa) polimerasa-1, que están implicados en la apoptosis y la citotoxicidad de la sepsis. <sup>12</sup>

Los niveles elevados de radicales de oxígeno y niveles bajos de antioxidantes en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) o sepsis contribuyen a falla orgánica múltiple; en algunas áreas cerebrales, los radicales libres pueden inducir la apoptosis neuronal. <sup>13,14,15</sup> Por lo que la disminución del ácido úrico (AU). en pacientes con infecciones activas puede suponer un factor de Riesgo de sepsis Severa. <sup>16</sup>

En pacientes severamente enfermos es difícil realizar el diagnóstico diferencial entre un cuadro séptico, metabólico o cardiovascular. Por lo que se han descrito varios biomarcadores para identificar la sepsis; la procalcitonina, la proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular e hipolipidemia se han asociado con la presencia de sepsis, la procalcitonina ha demostrado ser el método más específico para la determinación de la severidad; el BNP (péptido natriurético

cerebral) incluso en pacientes graves puede predecir la necesidad de apoyo mecánico ventilatorio, según un estudio realizado por Vander Werf en 2010 <sup>17</sup>. La adrenomedulina y su prohormona proadrenomedulina son péptidos ubicuos que se sintetizan en el endotelio; ambos están elevados en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y en la sepsis, y se relacionan con la gravedad de la enfermedad. Otros biomarcadores como. <sup>17,18</sup>

Un número importante de pequeñas moléculas presentes en el plasma que actúan como antioxidantes secundarios; como la vitamina E, vitamina C, bilirrubinas y AU. <sup>7</sup>

Los niveles séricos de AU considerados adecuados para disminuir el riesgo cardiovascular van de 5.2 a 5.5mg/d; ya que este riesgo no únicamente se observa durante hiperuricemia franca (más de 6mg/dL en mujeres y más de 7mg/dL en hombres) y es independiente de gota, diabetes, hipertensión y falla renal. Se ha descrito que puede funcionar como un pro-oxidante, ya sea mediante la generación de radicales durante su degradación o mediante la estimulación de AU NADPH. <sup>19,20</sup>

En los últimos años se ha observado que aunque el ácido úrico puede tener efectos proinflamatorios en las células vasculares y adipocitos, también puede funcionar como un antioxidante. <sup>21</sup>

El incremento en la actividad xantina oxidasa se ha reportado en pacientes con sepsis o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Galley et al. identificó que la activación de la xantina oxidasa y el incremento en las concentraciones de radicales libres en pacientes sépticos, comparado con personas sanas y pacientes no infectados. Se ha descrito que existe un incremento en la actividad de xantina oxidasa, superóxido dismutasa (SOD), y glutation-peroxidasa en neonatos con sepsis sugiriendo un aumento en la producción de ROS en estos pacientes. Sin embargo los niveles de malondialdehído se encuentran incrementados que sugieren que las elevaciones de estas enzimas antioxidantes no son efectivas para disminuir el daño celular.

7

## 2. ANTECEDENTES

MacKinnon y colaboradores<sup>22</sup> en un estudio realizado en 50 pacientes críticamente enfermos reportaron que el estado antioxidante y los niveles de AU fueron mayores en no sobrevivientes que en sobrevivientes; esto de acuerdo con los hallazgos de Tsai y colaboradores<sup>23</sup> quienes reportaron que los niveles en plasma de CAT eran significativamente mayores en no sobrevivientes.<sup>24</sup>

Chuang et al.<sup>8</sup> en un estudio con 73 pacientes con sepsis severa, realizado en Taiwan concluyó que existe un incremento sérico en AU y una correlación positiva entre los niveles de AU y CAT en pacientes con sepsis severa y choque séptico. Además identificó una correlación positiva entre los niveles de AU y el APACHE II. Estos resultados concuerdan con los de Jabs y colaboradores<sup>25</sup> quienes identificaron que el AU plasmático incrementa en relación con el APACHE II en pacientes críticamente enfermos.

Asimismo, la elevación de los niveles de AU puede tener diversas explicaciones; en 2007, Giovanni y colaboradores<sup>11</sup> en un estudio realizado en 151 pacientes describieron una correlación directa con los niveles de AU y creatinina plasmática (Cr), incluso en ausencia de insuficiencia renal; también se relaciono directamente al sodio, glucosa, colesterol y albúmina; el AU fue inversamente relacionado con los niveles de bilirrubinas y en pacientes con nutrición parenteral, se asocio inversamente a la dosis de aminoácidos. En ese mismo estudio se describió una caída en los niveles de AU en el postoperatorio asociado a sepsis.

La discrepancia de estos resultados puede tener diversas explicaciones: 1) Variaciones de medición; en los métodos espectrofotométricos, AU y albúmina contribuyen al 43% y 33% de CAT, respectivamente; por lo que el descenso marcado en albúmina sérica en pacientes con sepsis severa puede contribuir a bajos niveles de TAC detectados en estos métodos. Por otro lado los métodos de TRAP miden la reacción del total de antioxidantes y radicales peróxido generados por 2,2'-azobis (2-amidinopropano hidrocloreto, ABAP). La contribución de la albúmina en la reacción de TRAP es muy baja (<10%), mientras que el del AU es alta (47–57%, hasta 76.4%) Por lo tanto los cambios en AU pueden influir en la CAT plasmática.<sup>17</sup> 2) La variabilidad en la función renal. En un estudio sobre los niveles de AU en más de 100 pacientes quirúrgicos con enfermedad moderada a severa, el 34% de la variabilidad de la AU estaba controlado por la concentración de creatinina, incluso cuando se excluyeron casos con creatinina > 1.8. y se concluyó que los pacientes sépticos mostraron una tendencia a la baja de AU para cualquier nivel de creatinina, en comparación con no sépticos. Para facilitar esta interpretación se debe examinar la relación entre la AU o CAT y la concentración de creatinina sérica.<sup>26</sup>

El AU al igual que otros antioxidantes como albúmina, bilirrubina, o vitaminas A, C y E, es un potente barrador de radicales libres e incrementa en respuesta al estrés oxidativo. Los efectos antioxidantes del AU tienen un mecanismo protector en algunas enfermedades neurológicas, incluyendo la esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson.<sup>6,27</sup>

Con base a estos hallazgos se han realizado algunos estudios para determinar los niveles de ácido úrico en sepsis en sus diversos grados de severidad; en 2011 se reportó que los niveles de éste disminuyen por debajo de las cifras normales en pacientes con sepsis e infiltrados pulmonares; comparado con pacientes con infiltrados de origen cardiovascular o inflamatorio donde se encuentran disminuidos. Fisiopatológicamente se explica por una disminución en el sustrato de antioxidación, lo que permite la actividad de ROS.<sup>6,11</sup>

La sepsis severa y choque séptico pueden inducir isquemia en múltiples órganos, que a su vez incrementan el cambio en xantina/hipoxantina a AU mediante la activación de xantina oxidasa en el endotelio microvascular, resultando en elevación de los niveles séricos, lo que explica por qué anteriormente se creía que en sepsis severa y choque séptico se incrementaba la producción de ácido úrico. Por otro lado la disfunción renal inducida por el choque séptico puede reducir la secreción de AU renal.<sup>23, 28</sup> Abou-Mourad y colaboradores<sup>29</sup> identificaron una relación AU-uratos: Creatinina de 5 a 16 veces por una de aclaramiento renal en pacientes con sepsis intraabdominal; además de la disminución en los niveles de producción de ácido úrico, concluyendo que la hipouricemia es un factor de mal pronóstico en estos pacientes. Todos estos hallazgos sugieren que los niveles de AU sérico refleja la severidad clínica de la sepsis.<sup>8,29</sup> (Tabla 2)

**Tabla 2.** Estudios previos de ácido úrico y estado antioxidante en pacientes con sepsis.

Autor/año	Características del estudio	Sobrevivientes		No sobrevivientes	
Mackinnon KL. 1999	n= 50 Edad (rango) 21-79 años Sepsis severa en UTI  Se midieron los radicales libres en EAT y AU en pacientes críticos, se determinó APACHE II y MODS.	n = 36		n = 14	
		AU (mmol/L)	0.22	0.38	
		AU (mg/dL)	3.69	6.38	p 0.01
		Correlación entre el nivel de AU y APACHE II (r= 0.33- 0.51) y MODS (r=0.26-0.35)			
Chuang CC. 2006	n= 73 Sepsis de cualquier severidad APACHE II de 23.2 ± 8.2  Se midieron AU, CAT, albúmina y bilirrubinas	Correlación entre AU y APACHE II (r = 0.306, 95% CI 0.082–0.501; P =0.009).			
Jabs CM. 1998	n= 63 Críticamente enfermos con trauma mayor, choque séptico o cardiogénico APACHE II ≥ 16 al ingreso. 15 controles sanos  Se midió ATP, ADP, creatina, creatin fosfato, AU y ácido láctico.	Niveles de AU en mg/dL			
			Sobrevivientes (n=19)	No sobrevivientes (n= 44)	
		Choque séptico	n=1	n=3	
		Voluntarios sanos (n=15)	4.73		
		APACHE II 12 (n=19)	2.84		
		APACHE II 13-25	3.74 (n=25)	5.25 (n=28)	
		APACHE II > 26 (n=16)		5.31	
		Mediana	4.38	6.48	
Giovannini I. 2007	n= 151 Posquirúrgicos con o sin sepsis en UTI  Se determino AU pre y posquirúrgico	AU preoperatorio	0.268 mmol/L (4.50mg/dL)		
		AU posquirúrgico	0.250 mmol/L (4.21mg/dL)		
		AU en sepsis	0.157 mmol/L (2.63mg/dL)		
		P< 0.001			
Abou Mourad NN. 1979	111 pacientes con sepsis intraabdominal  Se determinaron niveles de AU		Hipouricemia (n=17)	Normouricemia (n=94)	
		AU	≤ 3.0 mg/dL	≥ 3.3 mg/dL	
		No sobrevivientes	14 (82%)	20 (21%)	
		AU sobrevivientes	2.3 mg/dL	4 mg/dL	
		AU no sobrevivientes	1.9 mg/dL	3.87 mg/dL	

APACHE= Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; AU= Ácido Úrico; CAT= Capacidad antioxidante total; EAT= Estado antioxidante total; MODS= Multiple Organ Dysfunction Score; SOFA= Sequential Organ Failure Assessment; SRIS= Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; UTI= Unidad de terapia intensiva

### **3. JUSTIFICACION**

Anualmente se reportan 750 000 casos de sepsis, de los que 210 000 fallecen por choque séptico; la muerte se asocia principalmente a retrasos en el diagnóstico e inicio tardío del tratamiento. La variedad y complejidad de los síntomas dificultan el reconocimiento temprano ocasionando retraso en el diagnóstico, la identificación temprana de pacientes en riesgo de sepsis severa y choque séptico, puede permitir implementar medidas profilácticas para evitar la presentación de estos cuadros.

En pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, radiológicamente es difícil distinguir entre infiltrados pulmonares causados por enfermedad infecciosa, pulmonar o enfermedades cardiovasculares; por otro lado en pacientes posquirúrgicos o que se encuentran hospitalizados por otras causas es difícil identificar cuadros de sepsis, por lo que se han utilizado diversos biomarcadores como Procalcitonina y BNP (péptido natriurético cerebral); el ácido úrico constituye uno de los más accesibles y económicos.

Se han descrito pocos estudios acerca de la importancia del ácido úrico como marcador de sepsis, los estudios previos sugieren una relación con la gravedad de ésta sin embargo aún no se han establecido los niveles de corte. Por otro lado, cabe mencionar que hasta el momento los estudios realizados incluyen principalmente población caucásica y en general se desconoce el papel fisiopatológico en la sepsis en población latinoamericana.

El rápido diagnóstico diferencial en casos de sepsis severa dentro de las primeras 6 horas y tratamiento inmediato con metas específicas basadas en las guías internacionales se asocian a mejor pronóstico. La determinación sérica de ácido úrico puede ser un método de utilidad en el diagnóstico de éstos pacientes.

#### **4. OBJETIVOS**

##### **4.1. OBJETIVO GENERAL:**

Determinar la correlación de ácido úrico sérico con la severidad de la sepsis.

##### **5.2. OBJETIVOS PARTICULARES:**

Describir los niveles de ácido úrico sérico de acuerdo al sitio de la sepsis.

Describir los niveles de ácido úrico sérico de acuerdo a los diferentes grados de severidad de sepsis.

Correlacionar los niveles de ácido úrico con otros biomarcadores, fiebre, leucocitosis, trombocitopenia, lipoproteínas, creatinina y albúmina

## **5. MATERIAL Y METODOS**

### **5.1. Tipo de Estudio**

Analítico, abierto, observacional

### **5.2. Ubicación Temporal y Espacial**

Retrospectivo, transversal

### **5.3. Criterios de Selección de la Muestra**

Expedientes de pacientes que fueron hospitalizados en Medicina Interna entre el periodo de Diciembre 2011 a Mayo 2012 con diagnóstico de sepsis de cualquier sitio.

#### **Criterios de Inclusión.**

- Mayores de 18 años que hayan cursado con sepsis o choque séptico
- Que durante su hospitalización hayan presentado sepsis o choque séptico
- Infección corroborada mediante cultivos, estudios de serología o biopsia

#### **Criterios de exclusión.**

- Pacientes en sustitución renal (diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal previo)
- Antecedente o cuadro clínico de gota

#### **Criterios de eliminación.**

- Expedientes incompletos o que no cuenten con estudios necesarios para estimar APACHE II al ingreso y SOFA el día de la toma de ácido úrico. (Tabla 3)
- Pacientes con nutrición parenteral rica en aminoácidos o que durante su hospitalización ameriten dieta hiperprotéica

#### 5.4. Variables

**Tabla 3.** Descripción de variables dependientes e independientes utilizadas en el estudio

Independientes			Dependientes		
Variable	Tipo de variable (escala)	Indicador	Variable	Tipo de variable (escala)	Indicador
Edad	Cuantitativa continua	Años	Sepsis	Cualitativa ordinal	Leve Moderada Severa Choque séptico
Acido úrico	Cuantitativa continua	mg/dL			
Leucocitos	Cuantitativa continua	10 <sup>3</sup> /uL	APACHE II	Cuantitativa continua	Puntos
Bilirrubinas	Cuantitativa continua	mg/dL	SOFA	Cuantitativa continua	Puntos
Plaquetas	Cuantitativa continua	10 <sup>3</sup>	MODS	Cuantitativa continua	Puntos
Creatinina	Cuantitativa continua	mg/dL	Mortalidad	Cualitativa categórica (nominal)	Si/no
Albúmina	Cuantitativa continua	mg/dL	Motivo de egreso	Cualitativa nominal	Mejoría Defunción Otros
Proteína C reactiva	Cuantitativa continua	mg/dL			
Lipoproteínas de baja densidad	Cuantitativa continua	mg/dL			
Velocidad de sedimentación globular	Cuantitativa continua	mSeg			
Comorbilidades	Cualitativa nominal	Si/no			
Sitio de infección	Cualitativa nominal	Sitio anatómico			

### **5.5. Tamaño de la Muestra**

Se obtiene  $n= 38$  pacientes con la fórmula:  $n= 3 + (K/C^2)$

$\alpha$  de 0.05,  $\beta$  de 0.2 y poder del 80%.

Determinación de correlación 0.4.<sup>22</sup>

### **5.6. Análisis Estadístico**

Se utilizará estadística analítica: Las variables cuantitativas se expresan como medias + desviación estándar (DE) y las cualitativas, nominales y ordinales) como frecuencias simples y porcentajes.

Se utilizará coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la asociación entre ácido úrico y severidad de sepsis.

### **5.7. Descripción Operativa del Estudio**

Se revisaron los expedientes clínicos verificando los datos, el diagnóstico, los motivos por lo cual requirió su ingreso a hospitalización, los estudios paraclínicos, su evolución hasta su egreso, se corrobora que el expediente clínico esté completo, se verifico el diagnostico infeccioso de acuerdo a los criterios de la Infectious Disease Society of America (IDSA), así como los datos de falla orgánicas y gravedad de acuerdo a escalas como SOFA y APACHE II.

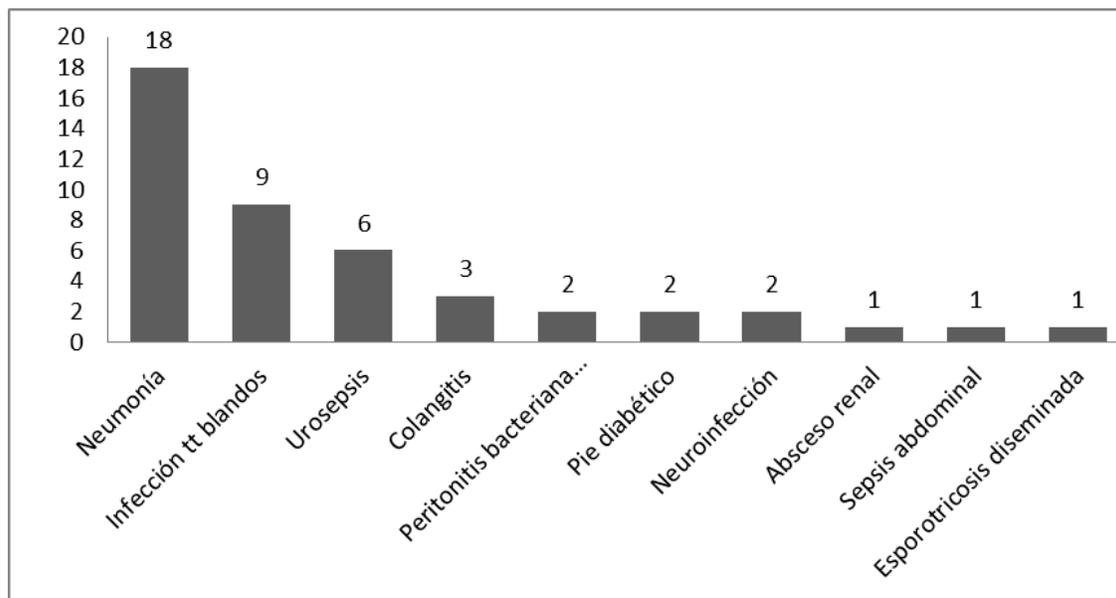
Se realizo la captura de datos y al contar con la información se realizo análisis de los mismos y el informe final de los resultados.

## 6. RESULTADOS

Se revisaron en total 38 expedientes de pacientes con diagnóstico de sepsis de cualquier sitio hospitalizados en el servicio de Medicina Interna entre el periodo de Diciembre 2011 a Mayo 2012 de los cuales 20 (53%) correspondían al género masculino y 18 (47%) al femenino; con una media de edad de 50 años (19 a 85 años)

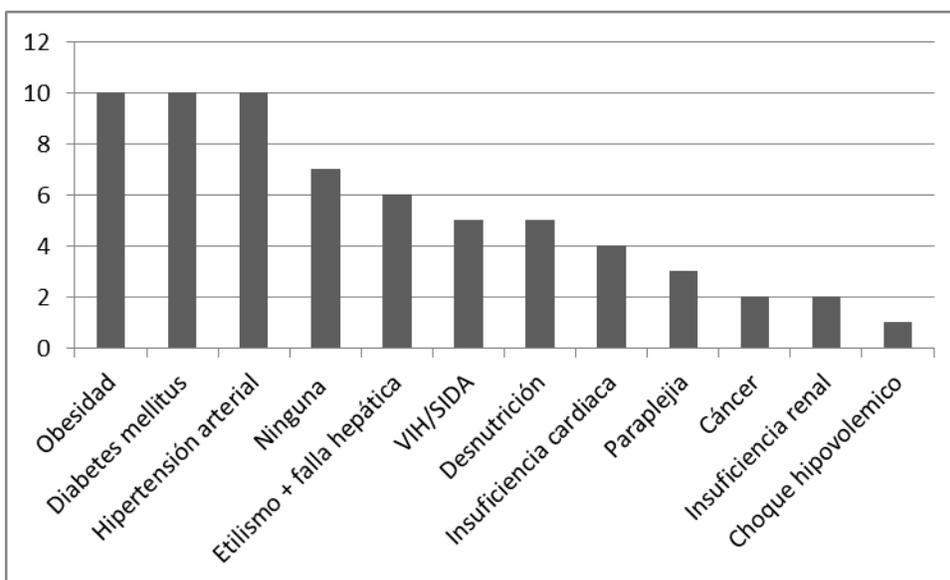
El principal diagnóstico infeccioso fue la neumonía; seguido de infección de tejidos blandos (principalmente celulitis en las extremidades) y de infecciones genitourinarias; se consideraron independientemente el absceso renal y pié diabético por presentar diferente fisiopatología y pronóstico. (Gráfico 1) 7 pacientes tenían dos diagnósticos infecciosos, predominando la combinación de neumonía e infección de vías urinarias.

**Gráfico 1.** Enfermedades infecciosas que condicionaron la sepsis



Las comorbilidades predominantes fueron obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus. De los 10 pacientes con diabetes mellitus, 7 eran hipertensos; de los 5 pacientes con desnutrición, dos tenían paraplejia, y tres más infección por VIH/SIDA. La principal causa de falla hepática (5 de 6 pacientes fue el antecedente de etilismo), de éstos dos cursaron con colangitis y uno con neoplasia biliar. Dos pacientes desarrollaron lesión renal aguda durante la estancia; sin embargo se mantuvieron en el estudio; por ser ésta consecuencia de hipoperfusión; en 7 pacientes no se mencionaron enfermedades crónicas. La paciente con choque hipovolémico cursó con sepsis abdominal posterior a cesárea por placenta acreta. Gráfico 3

**Gráfico 2.** Comorbilidades



Se utilizaron dos escalas pronósticas: APACHE II y SOFA, y posteriormente se dividió en tres grados según el nivel pronóstico de cada escala: APACHE II <20 (n= 27), de 20 a 24 (n= 10) y >24 (n= 1) y SOFA <6 (n= 21), 6 a 8(n= 8) y >8 (n= 9).

El ácido úrico al ingreso no mostró ser un indicador de la severidad de la sepsis tanto para APACHE II ni para el SOFA. Se observó disminución del ácido úrico durante la evolución de la sepsis (AU final) con respecto al AU inicial en el grupo de APACHE II < 20 (3.9) y de 20 a 24 (3.1); y elevación del mismo en el paciente con APACHE II > 24 (x 8.1) (p=0.012). Se realizó la diferencial de ácido úrico en dos tiempos (delta de ácido úrico); en la que se observó un descenso de 3.3 (min 1.3, máx 5.9)mg/dL en el grupo de choque séptico, y de 1.7 (min 0, máx 4.1) mg/dL en el grupo de sepsis siendo estadísticamente significativo (p= 0.045 ). En cuanto al motivo de alta, la delta de AU también mostró diferencias significativas. Tabla 4 y 5

**Tabla 4.** Niveles de ácido úrico en dos tiempos y delta de ácido úrico en diferentes grados de APACHE II y SOFA

	APACHE II media (min, max)				SOFA media (min, max)			
	<20 (n=27)	20-24 (n=10)	>24 (n=1)	p	<6 (n=21)	6 a 8 (n=8)	>8 (n=9)	p
AU inicial	6.4 (3.4-9.2)	6.7 (5.9-7.4)	8.7	0.71	6.4 (3.5-9.2)	6.7 (3.4-7.4)	6.7 (5-9.3)	0.334
AU final	3.6 (1.2-7.4)	2.8 (1.5-4.5)	8.1	0.12	3.6 (1.7-7.1)	2.8 (1.2-4.5)	3.4 (2.7-8.1)	0.087
Delta AU	1.9 (0-4.2)	3.3 (2.2-5.9)	0.6	0.04	1.9 (0.3-4.1)	3.7 (2.1-5.9)	3 (0-4.1)	0.043

**Tabla 5.** Niveles de ácido úrico en dos tiempos con el motivo de egreso hospitalario.

	Mejoría (n=29)	Defunción (n=7)	Máximo beneficio (n=2)	p
AU inicial	6.4 (3.4-9.2)	6.7 (5.9-8.3)	7.65 (6-7.65)	0.24
AU final	3.4 (1.24-8.1)	2.6 (2.3-7.4)	4.5 (3-4.5)	0.068
Delta AU	2 (0-5.9)	3.3 (0.9-4.3)	3.15 (3-3.15)	0.034

Existe correlación negativa entre el ácido úrico final con el APACHE II y la probabilidad de muerte; sin embargo no son significativas. En cuanto a ácido úrico final, con el APACHE II, se observa una correlación negativa la cual es significativa, no siendo así para el SOFA ni la probabilidad de muerte. Tabla 6

**Tabla 6.** Correlación de ácido úrico en dos tiempos con SOFA y APACHE II

Variable	AU inicial		AU final	
	r	p	r	p
Probabilidad de muerte	0.187	0.261	-0.151	0.36
SOFA	0.229	0.167	0.077	0.645
APACHE II	0.203	0.221	-0.98	0.5

Se comparó el AU y otras variables con el SOFA y APACHE II; siendo significativo el potasio sérico, los neutrófilos, las bilirrubinas y gasométricamente, cobran importancia el lactato y la diferencia alveolo-arterial; la FiO<sub>2</sub> (fracción inspirada de oxígeno) estrictamente no es de valor ya que se utiliza para determinar la escala de SOFA. Los valores de LDL, no tuvieron cambios significativos, sin embargo en general se observa disminución en estas cifras; la media de LDL fue de 48.42 (3-107) y la de hemoglobina 10.44 (7.4, 13.6). Otros marcadores de inflamación como VSG (m= 64.9, rango 6-118) y PCRe (m= 7.91, rango 1.21-28.3), se observa por arriba de rangos considerados normales. (Tablas 7 y 8)

**Tabla 7.** Otras variables que influyeron en el grado de SOFA

Variable	SOFA <6 (n=27)	SOFA ≥ 6 (n=10)	p
K	4.005	4-.2	0.050
FiO <sub>2</sub>	24.5	45.5	0.0001
Da-A	36.8	86.3	0.045
Lactato	1.024	1.45	0.023
Bilirrubinas	0.72	2.7	0.0001
Neutrófilos	7.88	14.42	0.032

**Tabla 8.** Otras variables que influyeron en el grado de APACHE II

Variable	APACHE II <20 (n=27) Media (min-máx)	APACHE II 20 a 24 (n=10) Media (min-máx)	APACHE II >24 (n=1)	p
FC	85 (78-91)	86 (71-100)	140	0.016
Leucocitos	11.9 (2-40)	15.37( 5-28)	39.1	0.007
PMN	8.96 (0.9-31.2)	13.7 (3.6-25.4)	31.7	0.001
Linfocitos	1.702 (0.1-7.2)	0.94 (0.3-2.1)	4.5	0.042
Plaquetas	217 (2-780)	29 (15-627)	46	0.669
Creatinina	1.026 (0.39-5)	1.35 (0.51-2.1)	4.6	0.002
Calcio	7.9 (6.4-10.5)	6.7 (5.7-7.8)	8.4	0.006
FiO2	28.37 (21-50)	50.3 (21-100)	21	0.006
Índice de Kirbi	288 (144-477)	208 (57-360)	3.9	0.045
Bilirrubinas totales	0.748 (0.02-2.45)	3.34 (0.41-12.7)	8.2	0.001

## 7. DISCUSION

El ácido úrico al ingreso no mostró ser un indicador de la severidad de la sepsis; sin embargo los niveles de éste durante la evolución de la sepsis (AU final) con respecto al AU inicial en el grupo de APACHE II menor de 20 (3.9); e incluso en el grupo de APACHE II entre 20 y 24 se encuentra por debajo del límite inferior (3.1).

En el único paciente con APACHE II > 24, se determino el AU elevado; lo que coincide con el estudio de Chuang et al. realizado en 2006 con 73 pacientes con sepsis, en el que se identificó la correlación entre el AU y el APACHE II ( $r = 0.306$ ,  $P = 0.009$ ). Otros estudios que apoyan este hallazgo, de disminución al inicio e sepsis y posterior elevación son los de: Mackinnon et al. en 1999 en un estudio de 50 pacientes en UTI con sepsis severa; el AU fue 3.69mg/dL en sobrevivientes y de 6.38mg/dL en no sobrevivientes, y Jabs et al. en 1998 en su estudio de 73 pacientes críticamente enfermos con 15 controles sanos, encontró que el AU se encuentra elevado en el grupo de no sobrevivientes (media 6.48).

En dos estudios se observó la disminución del AU en sepsis; Abou Mourad en 1979 en un estudio con 111 pacientes con sepsis abdominal se identificó incremento en la mortalidad en el grupo con hipouricemia (AU 1.9mg/dL), comparado con los pacientes en normouricemia (82% vs 21%); por otro lado, Giovanni casi 30 años después analizó 131 pacientes postquirúrgicos identificando disminución del AU en el grupo de pacientes con sepsis (2.63mg/dL) comparado con el AU en pacientes sin sepsis (4.21mg/dL). En nuestro estudio, encontramos una correlación negativa entre el ácido úrico final con el APACHE II y la probabilidad de muerte; sin embargo no son significativas. En cuanto a ácido úrico final, con el APACHE II, se observa una correlación negativa la cual es significativa, no siendo así para el SOFA ni la probabilidad de muerte.

La delta de ácido úrico no se ha reportado en estudios previos en correlación con la sepsis; sin embargo es de gran utilidad en pacientes que ingresan con hiperuricemia y durante la sepsis pueden cursar con normouricemia. En cuanto al motivo de alta, la delta de AU también mostró diferencias significativas.

## 8. CONCLUSIONES

1. La delta de ácido úrico (3.3mg/dL) es un parámetro sensible y económico para evaluar la severidad de la sepsis.
2. Los niveles séricos de ácido úrico al ingreso no son útiles para predecir la evolución de la sepsis.
3. Los niveles séricos de ácido úrico durante la sepsis por debajo parámetros normales se correlacionan con la severidad de la sepsis.
4. Existe una correlación negativa del GAP de ácido úrico séricos durante la sepsis en pacientes con APACHE II .
5. Otros biomarcadores como la leucocitosis, trombocitopenia, creatinina y bilirrubinas se encuentran elevados en pacientes con sepsis severa.
6. La LDL se encuentra en niveles por debajo del normal y la VSG y PCR<sub>e</sub> en niveles supraóptimos en todos los pacientes.

## **9. PERSPECTIVAS**

Es necesario realizar estudios prospectivos con mayor población que incluyan la delta de ácido úrico para evaluar la correlación con la severidad de la sepsis ya que es un método muy económico.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. 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 (1):296-327
2. O'Brien JM, Ali N, Aberegg SK, Abraham E. Sepsis. *The American Journal of Medicine* 2007; 120:1012-1022
3. Russell JA. Management of Sepsis. *N Engl J Med* 2006; 355:1699-1713.
4. Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348(2):138-150
5. Landry DW, Oliver JA. The Pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001; 345(8):587-595
6. 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
7. Victor VM, Rocha M, De la Fuente M. Immune cells: free radicals and antioxidants in sepsis *International Immunopharmacology* 2004; 4:327–347.
8. Chuang CC, Shiesh 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:R36(1-7)
9. Andrades ME, Ritter C, Dal-Pizzol F. The role of free radicals in sepsis development. *Front Biosci* 2009; 1:277-287.
10. Huet O, Dupic L, Harrois A, Duranteau J. Oxidative stress and endothelial dysfunction during sepsis. *Front Biosci* 2011; 1(16):1986-1995.
11. Giovannini I, Chiarla C, Giuliante F, Vellone M, Ardito F, Pallavicini F, et al. Biochemical and clinical correlates of hypouricemia in surgical and critically ill patients. *Clin Chem Lab Med.* 2007; 45(9):1207-1210.
12. Azevedo LC, Janiszewski M, Soriano FG, Laurindo FR. Redox mechanisms of vascular cell dysfunction in sepsis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2006; 6(2):159-164
13. Berg RM, Moller K, Bailey DM. Neuro-oxidative-nitrosative stress in sepsis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31(7):1532-1544.
14. Victor VM, Rocha M, Esplugues JV, De la Fuente M. Role of free radicals in sepsis: antioxidant therapy. *Curr Pharm Des* 2005; 11(24):3141-3158
15. 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.
16. Choi HK, Ford E. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007; 120:442-447.

17. 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.
18. Ventetuolo CE, Levy MM. Cardiac Biomarkers in the Critically ill. *Crit Care Clin* 2011; 27:327–343
19. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2008; 359:1811-1821.
20. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci* 1981; 78: 6858-6862.
21. 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.
22. 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.
23. 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
24. Teng RJ, Ye YZ, Parks DA, Beckman JS: Urate produced during hypoxia protects heart proteins from peroxynitrite-mediated protein nitration. *Free Rad Biol Med* 2002; 33:1243-1249.
25. 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(1):65-72.
26. Giovannini I, Chiarla C, Giuliante 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.
27. 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.
28. 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.
29. Abou-Mourad NN, Chamberlain BE, Ackerman NB. Poor prognosis of patients with intra-abdominal sepsis and hypouricemia. *Surg Gynecol Obstet.* 1979;148(3):358-360.

## 11. ANEXOS

### 11.1 Hoja de captura de datos.

Nombre \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ Género \_\_\_\_\_ Registro \_\_\_\_\_

Ingreso hospitalario \_\_\_\_\_ Ingreso MI \_\_\_\_\_ Fecha egreso \_\_\_\_\_ Motivo de ALTA \_\_\_\_\_

Diagnóstico infeccioso \_\_\_\_\_

Comorbilidades \_\_\_\_\_

Comentarios Dx \_\_\_\_\_

Clasificación sepsis Leve \_\_\_\_\_ Moderada \_\_\_\_\_ Severa \_\_\_\_\_ Choque séptico \_\_\_\_\_

FR \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_ TA \_\_\_\_\_ TAM \_\_\_\_\_ Temp \_\_\_\_\_

Patrón fiebre \_\_\_\_\_ APACHE II \_\_\_\_\_ SOFA \_\_\_\_\_

Leucocitos (n) \_\_\_\_\_

PMN (n) \_\_\_\_\_

Linfocitos (n) \_\_\_\_\_

Bandas (n) \_\_\_\_\_

Hemoglobina \_\_\_\_\_

Hematocrito \_\_\_\_\_

Plaquetas \_\_\_\_\_

Observaciones hematología

Glucosa _____	FiO2 _____	Albúmina _____	BNP _____
BUN _____	pO2 _____	BT _____	Procalcitonina _____
Creatinina _____	pCO2 _____	BD _____	ProBNP _____
Dep creatinina _____	DaA _____	AST _____	BAAR _____
Ácido Úrico _____	Saturación _____	ALT _____	ADA _____
Sodio _____	pH _____	GGT _____	Inmunológicos _____
Potasio _____	HCO3 _____	F. alcalina _____	VIH _____
Calcio _____	DB _____	CT _____	VSG _____
Fosforo _____	Lactato _____	TG _____	PCRe _____
Magnesio _____	AG _____	HDL _____	
		LDL _____	

	Fecha	Resultado	Control (fecha)	Resultado control
Hemocultivo	_____	_____	_____	_____
Urocultivos	_____	_____	_____	_____
Espectoración	_____	_____	_____	_____
Otros (sitio)	_____	_____	_____	_____
Biopsia	_____	_____	_____	_____

Soluciones al día \_\_\_\_\_

	Régimen	Régimen Antibiótico	Días
AMV	_____	_____	_____
Aminas	_____	_____	_____
Diálisis	_____	_____	_____
Transfusión	_____	_____	_____