

UTILIDAD PRONÓSTICA DEL ÁCIDO ÚRICO EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Bejarano Jorge*, Ferrín Atibaldo*, Moreno Roberto*

*Estudiante de pregrado. Medicina, Universidad Católica de Guayaquil.

RESUMEN

La hiperuricemia es un factor de pronóstico poco favorable en insuficiencia cardiaca e infarto agudo de miocardio (IAM). El objetivo fue determinar el rol del ácido úrico (AU) como marcado pronóstico de mortalidad y su asociación con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes con IAM. El estudio incluyó 44 pacientes con IAM en los cuales se registró la uricemia al momento del ingreso. Durante el seguimiento se registró la FEVI y todas las muertes ocurridas. El cuarto cuartil según niveles de AU tuvo un riesgo 9.1 mayor de mortalidad que el primer cuartil; ($p < 0.05$). Valores de AU > 7.5 mg/dl lograron predecir el 77.8% de las muertes (OR 8.75; $P = 0.006$). En hombres, con niveles de AU superiores a 8.5 mg/dl la probabilidad de mortalidad fue 12.5 veces mayor que en pacientes con cifras inferiores ($p < 0.05$). Niveles elevados de AU se relacionaron con una FEVI disminuida (coeficiente de Pearson -0.7).

Palabras clave: hiperuricemia, ácido úrico, infarto agudo de miocardio, fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

SUMMARY

Hyperuricemia is a predictor of poor prognosis in patients with heart failure and acute myocardial infarction (AMI). The objective was to evaluate the role of uric acid (UA) as a prognostic factor for mortality and its relation with left ventricular ejection fraction (LVEF). The study included 44 patients with AMI in which a blood sample was taken on admission for measurement of UA levels. During follow-up, FEVI was assessed and all death events were recorded. Patients in quartile 4 were 9.1 times more likely to show mortality compared with those in quartile 1 ($p < 0.05$). UA levels > 7.5 mg/dl predicted 77.8% of total deaths occurred (OR 8.75; $p = 0.006$). In male gender, patients with serum UA levels above 8.5 mg/dl were 12.5 more times likely to show mortality compared with those below this limit ($p < 0.05$). Increased UA levels were related to a diminished LVEF (Pearson's coefficient -0.7).

Key words: hyperuricemia, uric acid, acute myocardial infarction, left ventricular ejection fraction.

INTRODUCCIÓN

El ácido úrico es el principal producto del metabolismo de las purinas y se forma a partir de las xantinas, una reacción catalizada por deshidrogenasas y oxidasas.¹⁻² El ácido úrico es un ácido débil y su forma ionizada, urato monosódico, es la forma encontrada en el plasma humano en el líquido extracelular y en el tejido sinovial. El urato es eliminado en cantidades normales de 600 a 700 mg por día pues es fácilmente soluble en agua y se excreta normalmente en la orina. En el individuo sano, un tercio experimenta degradación y excreción por el intestino y el resto es eliminado por vía renal.¹⁻⁴

Se ha determinado que la hiperuricemia está asociada con efectos deletéreos en la función endotelial, metabolismo oxidativo y adhesión plaquetaria, aunque el mecanismo fisiopatogénico por el cual esto ocurre no ha sido dilucidado.⁵ Varios⁶⁻⁹, pero no todos¹⁰⁻¹³ los estudios han demostrado que la hiperuricemia es un marcador significativo de pronóstico poco favorable de insuficiencia cardíaca y enfermedad cardiovascular. En base a esta premisa se formuló la hipótesis que la hiperuricemia se correlaciona con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) indicativa de insuficiencia cardíaca y además, que la hiperuricemia se relaciona con mayores cifras de mortalidad en los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM).

Los objetivos del presente estudio fueron: 1) Determinar el valor pronóstico del ácido úrico como marcador independiente de mortalidad en pacientes con IAM. 2) Determinar la relación del ácido úrico y la fracción de eyección en pacientes con IAM durante el período de hospitalización.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Se trató de un estudio de carácter prospectivo, observacional, unicéntrico que se realizó en el período octubre de 2009-Marzo de 2010 en el Hospital Luis Vernaza (HVL) de la ciudad de Guayaquil, Ecuador.

Población estudiada:

El estudio incluyó a aquellos pacientes admitidos en el área de Emergencia del HVL y posteriormente derivados al departamento de Cardiología que ingresaron con diagnóstico de IAM. El IAM fue definido como un incremento en los niveles de las enzimas miocárdicas con típico dolor torácico persistente >30 minutos de duración o con anomalías electrocardiográficas (depresión o elevación del segmento ST, onda Q patológica). La elevación de las enzimas fue definida como un incremento de los valores de creatin fosfoquinasa >2 veces por encima del valor superior normal. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes atendidos y que posteriormente fueron ingresados.

Los criterios de inclusión fueron: 1) Pacientes mayores de 18 años. 2) Diagnóstico de IAM según los criterios descritos anteriormente. 3) Pacientes cuyos expedientes contaran con todos los datos requeridos para el estudio. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que: 1) Fallecieron en la Emergencia antes de su paso al área de Cardiología o que hayan sido derivados a otras áreas del Hospital. 2) Pacientes con IAM previo. 3) Pacientes con cardiopatía de base ya conocida. 4) Pacientes con enfermedades subyacentes ya conocidas tales como gota, insuficiencia renal, diabetes mellitus.

Recolección de los datos:

Se realizó una revisión manual de cada uno de los expedientes clínicos de los pacientes incluidos en el estudio y se extrajeron los siguientes datos: 1) Sexo. 2) Edad. 3) Niveles de ácido úrico al momento del ingreso. 4) Último reporte ecográfico (fracción de eyección) previo al alta hospitalaria o fallecimiento del

paciente. El seguimiento de los pacientes se realizó de manera diaria y se prolongó hasta el momento de su alta institucional o de su fallecimiento.

Ácido úrico

Se obtuvieron muestras de sangre venosa periférica de los pacientes al momento de la admisión para la determinación de los niveles de ácido úrico y otros parámetros bioquímicos contemplados en el protocolo del manejo del IAM en la Institución. Las muestras fueron analizadas con técnicas estandarizadas en el HLV y los niveles de ácido úrico se expresaron en mg/dl.

Mortalidad

El end point primario fue la mortalidad durante la hospitalización. Se registraron las muertes ocurridas durante este período.

Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

Se determinó la FEVI de todos los pacientes incluidos en el estudio mediante ecocardiografías realizadas por personal especializado. Las evaluaciones fueron realizadas al menos una vez en todos los pacientes y las valoraciones subsecuentes se realizaron en aquellos pacientes que lo requirieron. La FEVI se expresó en porcentajes (%) y se tomó en cuenta el último valor registrado en los expedientes previo al alta o al fallecimiento del paciente.

Análisis estadístico

Los sujetos en el análisis fueron divididos en cuartiles de acuerdo a sus niveles séricos de ácido úrico. Se empleó el software Microsoft Excel 2007 ® para el análisis de los datos. Las diferencias en las frecuencias fueron analizadas mediante el método de chi cuadrado. Para el estudio de la mortalidad se procedió al cálculo del odds ratio (OR) y las frecuencias de mortalidad de los cuartiles segundo, tercero y cuarto fueron comparadas con las del primer cuartil. Además, se calculó el OR según género. La mortalidad se graficó empleando diagramas de frecuencias acumuladas.

Para determinar la relación entre los niveles de ácido úrico y la fracción de eyección se calculó el coeficiente de Pearson y se elaboró un gráfico de dispersión.

RESULTADOS

Mortalidad global

El estudio incluyó un total de 44 pacientes (27 hombres, 17 mujeres) cuyas edades fluctuaron entre los 46 y 88 años (media = 63.4 años).

Se registró un total de 9 muertes (20.4%), de las cuales 6 ocurrieron en hombres y las 3 restantes en mujeres. La mortalidad relativa para el grupo masculino fue de 22.2%, mientras que en el grupo femenino esta cifra alcanzó el 18.75%.

Concentraciones de ácido úrico

El ácido úrico tuvo un nivel promedio de 7.04 mg/dl, siendo la cifra más alta registrada 15.4 mg/dl. Los dos primeros cuartiles se localizaron por debajo de los 6.6 mg/dl (23 pacientes). Otros 21 pacientes tuvieron cifras iguales o superiores a 6.7 mg/dl.

En el sexo masculino, el 55.5% de los pacientes tuvo niveles de ácido úrico considerados como hiperuricemia (>7 mg/dl); 47.05% de las mujeres presentó cifras mayores al límite superior considerado normal (6 mg/dl).

Ácido úrico y mortalidad

Considerando a la población total del estudio, el segundo y tercer cuartil tuvieron 1.1 y 2.75 veces más probabilidad de presentar mortalidad durante el período de hospitalización; estos valores no fueron estadísticamente significativos ($p > 0.05$). (Véase tabla 1)

El cuarto cuartil tuvo un riesgo 9.1 mayor de mortalidad que el primer cuartil; dicho valor fue estadísticamente significativo ($p < 0.05$). Se determinó también el OR de la mortalidad según sexo y según valores de corte considerados como hiperuricemia para cada sexo (7 mg/dl en hombres; 6mg/dl en mujeres). Este análisis no fue estadísticamente significativo. (Véase tabla 1).

Valores de ácido úrico por encima de 7.5 mg/dl lograron predecir el 77.8% de las muertes (OR 8.75; $P = 0.006$). En los pacientes masculinos con niveles de ácido úrico superiores a 8.5 mg/dl la probabilidad de mortalidad fue 12.5 veces mayor que en pacientes con cifras inferiores ($p < 0.05$) (véase tabla 2). No se encontró un punto de corte que establecería una mayor probabilidad de mortalidad en mujeres con significancia estadística; pacientes femeninos con cifras mayores a 7 mg/dl tuvieron 7.3 veces más probabilidad de mortalidad ($p > 0.05$) (véase tabla 2).

Ácido úrico y fracción de eyección

De los 15 pacientes masculinos con hiperuricemia, el 80% tuvo una FEVI $< 55\%$. De los 19 hombres con FEVI $< 55\%$, el 63% tuvo cifras de ácido úrico catalogadas como hiperuricemia.

En el género femenino, de las 8 pacientes con hiperuricemia, el 87.5% presentó una FEVI inferior al 55%, mientras que de todas las pacientes con FEVI $< 55\%$ ($n = 11$), el 63% registró hiperuricemia al momento de la admisión. El coeficiente de Pearson para el binomio ácido úrico/FEVI fue de -0.7.

TABLAS Y FIGURAS

**Tabla 1. Asociación entre cuartiles de ácido úrico y mortalidad intrahospitalaria
HLV Período Octubre 09' – Marzo 10'**

	<i>n</i>	Mortalidad (Nº eventos)	OR	P
Q1 (2,5-5 mg/dl)	12	1	1	-
Q2 (5,1-6,6 mg/dl)	11	1	1,1	>0.05
Q3 (6,7-8,8 mg/dl)	10	2	2,75	>0.05
Q4(8,9-15,4 mg/dl)	11	5	9,1	<0.05

Elaboración: Bejarano J, Ferrín A, Moreno R.

**Tabla 2. Asociación entre niveles de ácido úrico y mortalidad intrahospitalaria
según sexo
HLV Período Octubre 09' – Marzo 10'**

<i>Clase</i>	<i>n</i>	Mortalidad (Nº eventos)	OR	P
HOMBRES				
≤8.5 mg/dl	16	1	1	-
>8.5 mg/dl	11	5	12.05	<0.05
MUJERES				
≤7 mg/dl	12	1	1	-
>7 mg/dl	5	2	7.3	>0.05

Elaboración: Bejarano J, Ferrín A, Moreno R.

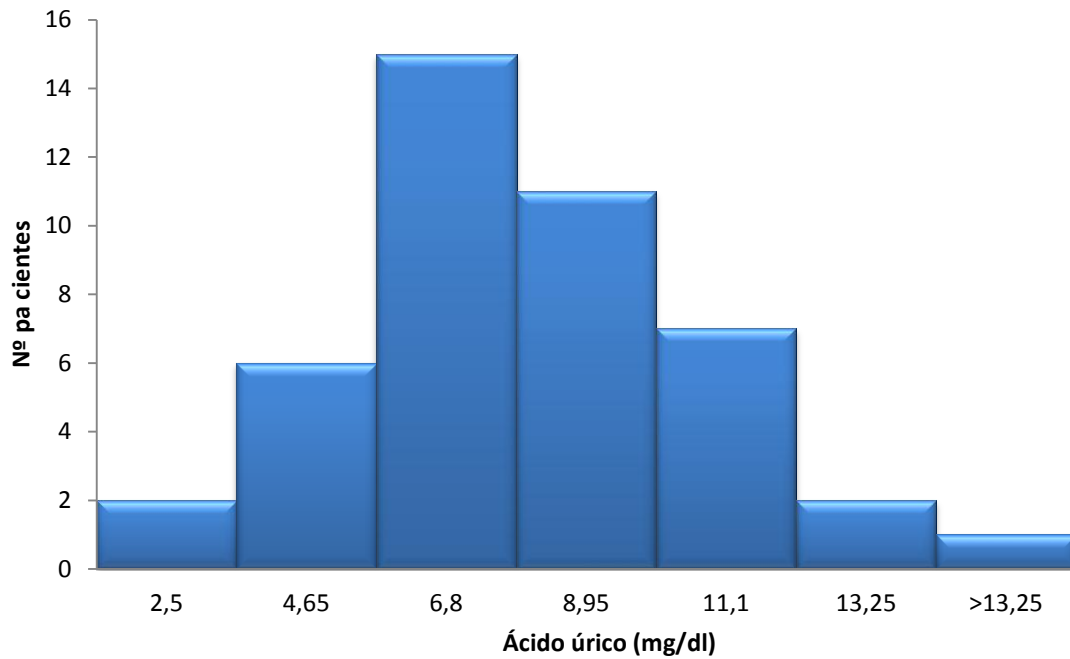


Figura 1. Histograma de distribución de los niveles de ácido úrico en pacientes con IAM. HLV período octubre 09' – Marzo 10'.

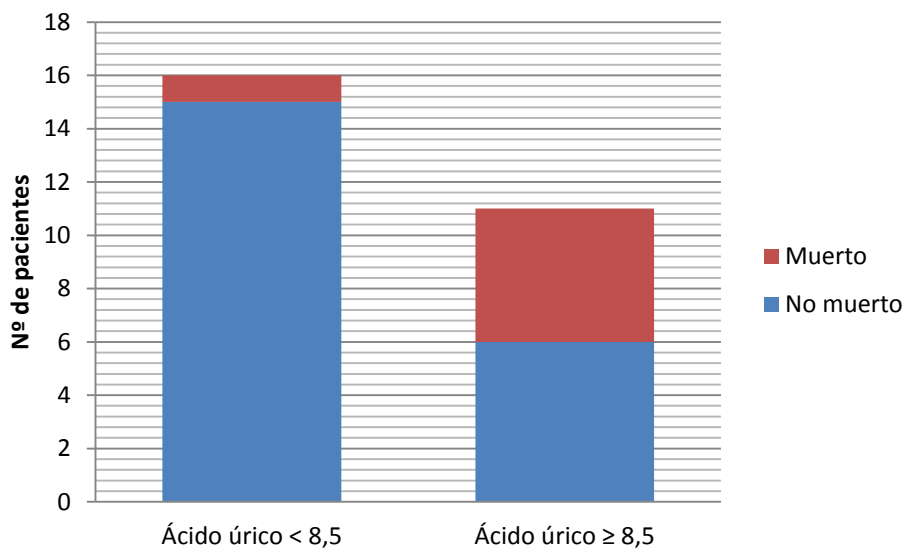


Figura 2. Asociación entre niveles de ácido úrico y mortalidad en pacientes masculinos con IAM. HLV período octubre 09' – Marzo 10'.

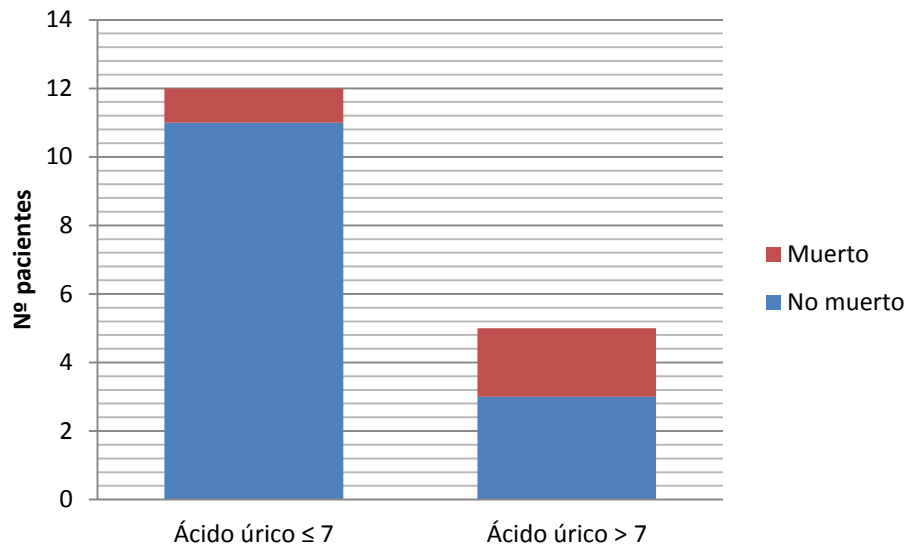


Figura 3. Asociación entre niveles de ácido úrico y mortalidad en pacientes femeninos con IAM. HLV período octubre 09' – Marzo 10'.

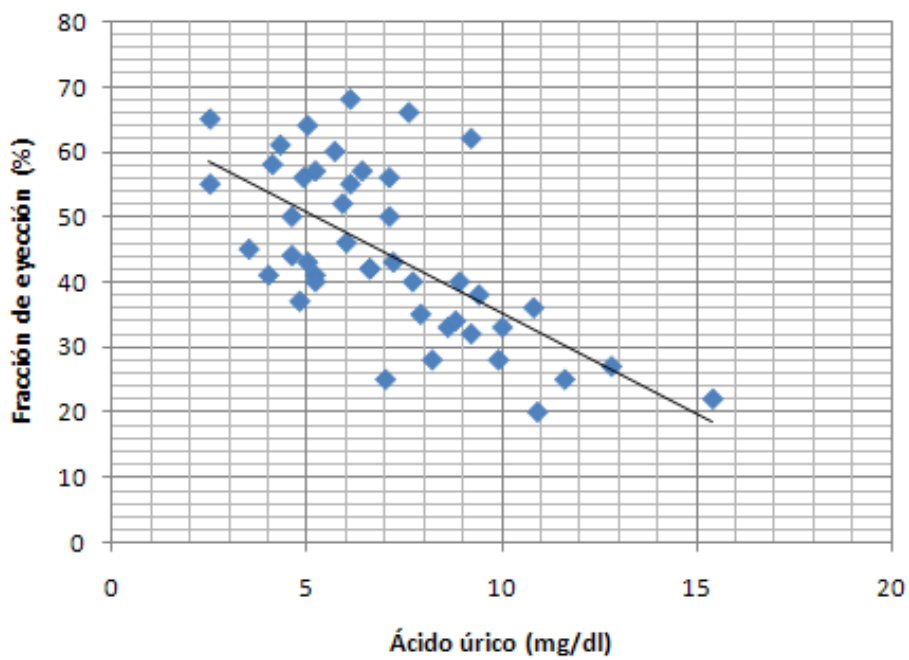


Figura 4. Correlación entre niveles de ácido úrico y FEVI en pacientes con IAM. HLV período octubre 09' – Marzo 10'.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que tanto la mortalidad global como la mortalidad por sexos en pacientes con IAM fueron mayores a las reportadas por otros estudios de similares características. Los valores de ácido úrico estuvieron próximos a los registrados en otros estudios internacionales.¹⁴⁻²²

Parte considerable de los parámetros analizados no lograron un valor estadísticamente significativo, lo cual pudo deberse al bajo número de pacientes incluidos en comparación a las cohortes estudiadas en otros trabajos.^{9, 14, 18.}

Se obtuvo un valor $p < 0.05$ en el OR del cuarto cuartil en comparación al primer cuartil, lo cual puede ser interpretado como un mayor riesgo de este grupo de pacientes (9.1 veces mayor) versus el grupo de pacientes con las cifras más bajas. El estudio japonés dirigido por Kojima et al¹⁴ reportó hallazgos similares. En dicho estudio el cuartil número 4 tuvo un riesgo de 6.53 ($p < 0.05$) en comparación al cuartil número 1. En el mismo estudio se encontró que valores superiores a 7.5 mg/dl podían predecir el 66% de las muertes registradas. Al utilizar el mismo punto de corte en este estudio se logró predecir el 77.8% de todas las muertes, con una probabilidad 8.75 veces mayor que la esperada para pacientes con cifras inferiores ($P = 0.006$).

En el presente ensayo, se realizó también un intento de encontrar un valor de corte por encima del cual se pudiera predecir el mayor número de muertes según el sexo. En el caso de los hombres el valor fue de 8.5 mg/dl (OR 12.05; $p < 0.05$). En mujeres no se pudo obtener un valor que realizara tal predicción con valores estadísticamente significativos.

También se encontró una estrecha relación entre los niveles de ácido úrico al ingreso y la FEVI, sugestiva de insuficiencia cardíaca. El coeficiente de Pearson obtenido (-0.7) así lo corrobora.

Estudios epidemiológicos han sugerido que la hiperuricemia es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. En el presente estudio queda confirmado que esto también es extrapolable a nuestra población, al menos en los casos de IAM.

Es necesario tener en cuenta que los pacientes con IAM pueden tener enfermedades concomitantes que influyan de manera directa en la manera que resuelve el cuadro. Es por eso que al momento de diseñar este estudio se excluyeron pacientes con patología orgánica conocida, con el fin de evitar factores que pudieran alterar la interpretación de estos resultados.

La asociación del ácido úrico y el riesgo de enfermedad cardiovascular, y en este caso, como factor pronóstico de mortalidad en IAM es un tema que ya está dándose cada vez más. Se hace ahora imperioso recaudar todas las evidencias disponibles para de esta manera llegar a un consenso. El entendimiento de la compleja relación entre el ácido úrico y la enfermedad cardiovascular es necesario para cuantificar el verdadero rol del ácido úrico como factor de riesgo cardiovascular y de esta manera incitar a investigadores y clínicos a balancear la evidencia que apoya la causalidad de estas dos versus la mera asociación.

Los resultados de este estudio, al igual que el de otros¹⁴⁻¹⁸ ponen de manifiesto la directa causalidad que el ácido úrico tiene sobre la mortalidad en los pacientes con IAM por lo cual se debe considerar a este marcador como una posible diana terapéutica susceptible del amplio arsenal farmacológico disponible. Es por ello que recomendamos la realización de ensayos que permitan dilucidar si el manejo de la hiperuricemia puede influir en los outcomes de mortalidad de pacientes con IAM.

Este estudio estuvo limitado principalmente por el escaso número de pacientes, motivo por el cual se recomienda la creación de una base de datos nacional o al menos regional que permita incluir a más pacientes y de esta manera lograr resultados que tengan un mayor impacto y significancia estadística.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garcia Puig J, Mateos FA. Clinical and biochemical aspects of uric acid overproduction. *Pharm World Sci* 1994;16:40 –54.
2. Dunkelgrun M, Welten G, Goei D et al: Association between serum uric acid and perioperative and late cardiovascular outcome in patients with suspected or definite coronary artery disease undergoing elective vascular surgery. *Am J Cardiol* 2008;102:797– 801
3. Gagliardi ACM, Miname MH, Santos RD. Review— uric acid: a marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2009; 202:11-17.
4. Nakagawa T, Kang DH, Feig D, et al. Unearthing uric acid: an ancient factor with recently found significance in renal and cardiovascular disease. *Kidney Int*. 2006;69:1722- 1725.
5. Alderman M, Redfern JS. Serum uric acid: a cardiovascular risk factor? *Ther Umsch*. 2004 Sep; 61(9):547-52.
6. Bengtsson C, Lapidus L, Stendahl C, Waldenstrom J: Hyperuricaemia and risk of cardiovascular disease and overall death. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta Med Scand* 224:549-555, 1988
7. Casiglia E, Spolaore P, Ginocchio G, et al: Predictors of mortality in very old subjects aged 80 years or over. *Eur J Epidemiol* 9:577-586, 1993
8. Fang J, Alderman MH: Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey*. *JAMA* 283:2404-2410, 2000
9. Liese AD, Hense HW, Lowel H, Doring A, Tietze M, Keil U: Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases*. *Epidemiology* 10:391-397, 1999

10. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D: Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 131:7-13, 1999
11. Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, Nieto FJ, Rosamond WD: Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol* 10:136-143, 2000
12. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH: Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart* 78:147-153, 1997
13. Reunanen A, Takkunen H, Knekt P, Aromaa A: Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular mortality. *Acta Med Scand Suppl* 668:S49-S59, 1982
14. Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M et al: Prognostic Usefulness of Serum Uric Acid After Acute Myocardial Infarction (The Japanese Acute Coronary Syndrome Study). *American Journal of Cardiology* 96, 4; 2005.
15. Strasak A, Ruttmann E, Brant L, et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83683 Austrian men. *Clin Chem*. 2008;54(2):273-284.
16. Hozawa A, Folsom AR, Ibrahim H, Nieto FJ, Rosamond WD, Shahar E. Serum uric acid and risk of ischemic stroke: the ARIC Study. *Atherosclerosis*. 2006;187:401-407.
17. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JCM, Breteler MMB. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2006;37:1503-1507.
18. Meisinger C, Koenig W, Baumert J, Döring A. Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population: the MONICA/KORA cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:1186-1192.
19. Niskanen L, Laaksonen D, Nyysonen K. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men. *Arch Intern Med*. 2004;164:1546- 1551.

20. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hazen SL, Hoogwerf BJ. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a Preventive Cardiology Information System (Pre-CIS) Database cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(2):623-630.
21. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension :the PIUMA Study. *Hypertension.* 2000;36(6):1072-1078.
22. Alimonda AL, Nunez J, Nunez E, et al. Hypeuricemia in acute heart failure. More than a simple spectator? *Eur J Intern Med.* 2009;20:74-79.