

ARTICULO ORIGINAL

Los niveles de ácido úrico y su relación con la discapacidad en la fase aguda de la enfermedad cerebrovascular

Uric acid levels and their relation to incapacities in acute cerebrovascular disease

Dr. Julio López Argüelles, ⁽¹⁾ Dr. Joan Rojas Fuentes, ⁽²⁾ Dr. Ricardo Verdecia Fraga. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Especialista de I Grado en Neurología. ⁽²⁾ Especialista de I Grado en Neurología. Profesor Instructor. ⁽³⁾ Especialista de I Grado en Neurología. Hospital General Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos.

⁽¹⁾ First Degree Specialist in Neurology. ⁽²⁾ First Degree Specialist in Neurology. Instructor. ⁽³⁾ First Degree Specialist in Neurology. General University Hospital "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos.

RESUMEN

Fundamento: la enfermedad cerebrovascular y la cardiopatía isquémica pueden considerarse una epidemia, y constituyen además la primera causa de discapacidad en los países desarrollados. Numerosos estudios han demostrado la asociación de los niveles de ácido úrico con la enfermedad cerebrovascular.

Objetivo: determinar la relación entre los niveles de ácido úrico sérico y la discapacidad en la fase aguda de la enfermedad cerebrovascular.

Métodos: se realizó un estudio correlacional a 217 pacientes con enfermedad cerebrovascular en su fase aguda, en el que se midió el grado de discapacidad mediante el índice de Barthel y se relacionó dicho valor con los niveles séricos del ácido úrico y otras variables.

Resultados: Se determinó que los pacientes de sexo masculino son más propensos a tener valores elevados de ácido úrico. Se estableció la relación entre la edad y los valores de ácido úrico ($p=0,04$; $r=0,13$), la edad e índice de Barthel ($p < 0,001$; $r = -0,30$), valores de ácido úrico e índice de Barthel ($p=0,03$; $r=-0,14$).

Se identificaron entre los principales factores predictores de discapacidad en la fase aguda de la enfermedad cerebrovascular: los altos niveles de ácido úrico, la edad, y la diabetes mellitus.

Conclusiones: se demuestra que a mayores niveles de ácido úrico sérico en edades avanzadas existe mayor riesgo de sufrir una discapacidad en la fase aguda de la enfermedad cerebrovascular.

Palabras clave: accidente cerebrovascular; ácido úrico; personas con discapacidad

ABSTRACT

Background: cerebrovascular disease and ischemic cardiopathy can be considered as an epidemic and constitute the first cause of incapacities in developed countries. Multiple studies have shown the association between uric acid levels and cerebrovascular diseases.

Objective: To correlate the levels of serum uric acid and incapacities in the acute phase of cerebrovascular disease.

Methods: A correlational study was carried out with 217 patients with acute cerebrovascular disease. The patient's incapacity level was measured by using the Barthel Index and those results were related with the serum uric acid levels and other variables.

Results: Male patients have higher levels of uric acid ($p=0,04$; $r=0,13$). Age and Barthel index were $p < 0,001$; $r = -0,30$ and uric acid levels and Barthel Index

Recibido: 12 de enero de 2010

Aprobado: 6 de febrero de 2010

Correspondencia:

Dr. Julio López Argüelles.

Hospital General Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima".

Cienfuegos. CP. 55100.

Dirección electrónica: julio.lopez@gal.sld.cu

were $p=0,03$; $r=-0,14$. The principal predicting factors of incapacity in the acute phase of cerebrovascular disease were the high levels of uric acid, age and diabetes mellitus.

Conclusions: It is shown that the highest is the level of uric acid at advanced age; the greatest is the risk of suffering from incapacity in acute phases of cerebrovascular diseases.

Key words: stroke; uric acid; disabled persons

INTRODUCCIÓN

En la actualidad la enfermedad cerebrovascular (ECV) y la cardiopatía isquémica pueden considerarse una epidemia vascular en los países desarrollados y un problema sociosanitario de primer orden. En las últimas décadas, ha sido identificada la enfermedad cerebrovascular como la segunda causa de muerte en la población mundial y la tercera en el mundo occidental, y se considera responsable del 12% de la mortalidad global de la población.⁽¹⁾ Constituye la primera causa de discapacidad en los países desarrollados y la segunda causa de demencia tras la enfermedad de Alzheimer. Su incidencia anual en estos países es de 200-250 casos por 100.000 habitantes/año y en las últimas dos décadas ha permanecido estable o en ligero aumento.⁽²⁻⁵⁾ La enfermedad cerebrovascular es la tercera causa de muerte en Cuba, luego de la cardiopatía isquémica y el cáncer, esto demuestra su importancia si lo asociamos además, al alto índice de discapacidad que produce sobre todo en la población de la tercera edad.⁽⁶⁾

Numerosos estudios han demostrado la asociación y el riesgo relativo de los diferentes factores relacionados con esta entidad,⁽²⁾ entre los que están: la hipertensión, las cardiopatías, la fibrilación auricular, la diabetes, el tabaquismo, la dislipidemia y el alcoholismo.^(7,8)

Durante muchos años, los niveles séricos del ácido úrico (AUS) han sido usados en la práctica clínica como marcadores de disturbios metabólicos severos.

Hasta hace poco no se tenían en consideración las propiedades del ácido úrico sérico, como elemento antioxidante, que superan a la acción que realizan algunos fármacos clásicamente reconocidos en esta función, como la vitamina C y E.⁽⁹⁻¹¹⁾

Varios estudios establecen una relación entre los niveles de AUS y el grado de disfunción luego de una ECV,⁽¹²⁻¹⁷⁾ en estos estudios realizados, se establece la relación entre estos niveles de AUS y los valores de las diferentes escalas de disfunción o discapacidad, utilizando una escala sencilla y fácil de realizar que mide discapacidad o dependencia, con un máximo de 100 puntos y menor de 0 puntos para un grado total de dependencia, a esta escala se le conoce como índice de Barthel.⁽¹⁸⁻²¹⁾

En el presente estudio se propone establecer la relación

existente entre los altos niveles de ácido úrico sérico y la discapacidad medida mediante el índice de Barthel en la fase aguda de la enfermedad cerebrovascular.

MÉTODOS

Se realizó un estudio correlacional prospectivo en el que se analizaron 217 pacientes con el diagnóstico de enfermedad cerebrovascular isquémica, que fueron admitidos en el Servicio de Enfermedades Cerebrovasculares del hospital provincial de Cienfuegos, en el período comprendido entre el primero de julio y el treinta y uno de octubre del año 2008, a los que se les realizaron mediciones de AUS en un periodo no mayor a 24 horas desde el inicio de los síntomas.

A la totalidad de los pacientes se le midió el grado de disfunción, se tomó para esto el grado de dependencia luego de haber ocurrido el evento, mediante la puntuación del índice de Barthel, el cual se les realizó en el momento de su admisión a la institución, además se obtuvieron datos demográficos como: la edad, el sexo y el color de la piel. También se tomaron algunos de sus antecedentes patológicos personales.

Al realizar el análisis estadístico se comprobó la correlación entre la edad y la puntuación del índice de Barthel con los niveles séricos de ácido úrico que fue demostrada mediante la correlación r de Pearson. La relación entre sexo, el color de la piel, la presencia de diabetes mellitus y los niveles séricos de ácido úrico se estableció mediante la t student para muestras independientes. Se realizó además un análisis de regresión logística a las variables predictoras de dependencia.

Se estableció para la significación estadística un intervalo de confianza del 95%. Los datos fueron procesados mediante el programa estadístico Spss 15.0.

RESULTADOS

Se constató, en relación con los niveles de AUS y las variables demográficas, que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos, en el que, el mayor valor corresponde a los hombres sobre las mujeres ($307,96 \pm 20,97$; $t = 2,18$; $p = 0,03$), los niveles de AUS no difieren en lo relacionado con la variable color de la piel, pues los pacientes de piel blanca presentan niveles ligeramente superiores ($297,39 \pm 17,43$; $t = 0,56$; $p = 0,57$). Algo similar ocurre con los antecedentes de diabetes mellitus en el cual, la diferencia del AUS entre diabéticos y no diabéticos no fue significativa ($t = 0,13$; $p = 0,65$), así como los antecedentes de ECV previa donde se encontró una media mayor para los que tuvieron un evento cerebrovascular previo ($326,28 \pm 44,01$) sobre los que no lo tuvieron ($293,62 \pm 15,62$), con una $p = 0,09$ y un valor de $t = 1,67$. (Tabla 1).

Los mayores valores de media corresponden a los

Tabla 1. Concentraciones del ácido úrico sérico y su relación con variables demográficas y factores de riesgo

Variables	AUS*	t	p
Sexo			
Masculino n=124	307,96 ± 20,97	2,18	0,03
Femenino n=93	274,06 ± 23,14		
Color de la piel.			
Blanca n=166	297,39 ± 17,43	0,56	0,57
Negra n=51	281,38 ± 32,86		
Evento previo			
Si n=39	326,28 ± 44,01	1,67	0,097
No n=178	293,62 ± 15,62		
Diabetes mellitus			
Si n=40	301,15 ± 34,60	0,125	0,65
No n=177	298,74 ± 16,74		

AUS: ácido úrico sérico.

* Valores de media ± desviación standard.

clasificados como de origen cardioembólico (331,04 ± 76,55) y el menor valor a los clasificados como inhabituales (219,66 ± 73,01). (Gráfico 1).

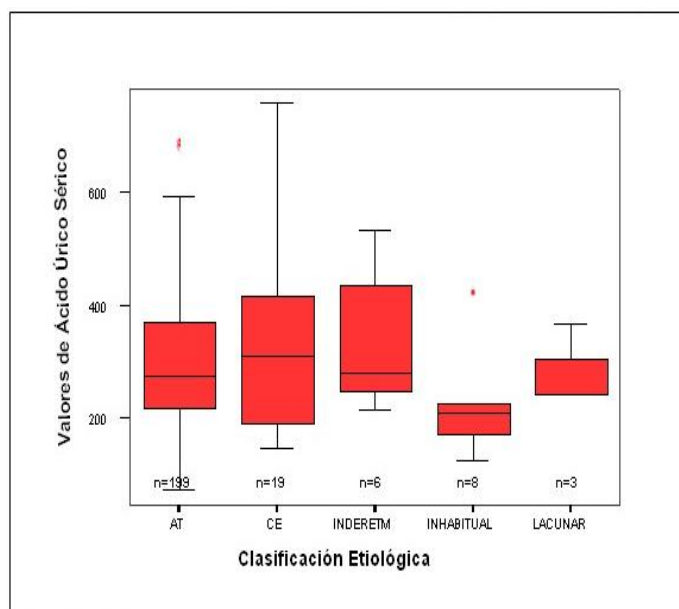


Gráfico 1. Relación entre los valores de ácido úrico sérico y la clasificación etiológica de enfermedad cerebrovascular

La relación directa entre la edad y los niveles de AUS demostrada, usando la correlación r de Pearson, para una p = 0,04 y una r = 0,13, La edad y el índice de Barthel presentaron una relación altamente significativa (al 0,01) con un valor de p < 0,001 y una r = -0,30. Además se demuestra una relación estadísticamente significativa entre los niveles de AUS y el índice de Barthel donde la r mostró valores de -0,14 y una p = 0,03. (Tabla 2).

El modelo de regresión logística confirmó la relación independiente entre altos valores del AUS al ingreso y el alto grado de discapacidad (0,015), además de los valores del AUS, otras variables independientes

asociadas al grado de discapacidad, como el antecedente de diabetes mellitus, así como la edad, que mostró el valor más significativo (p<0,001). (Tabla 3).

Tabla 2. Correlación entre variables relacionadas con discapacidad

Variables	r	p
Edad y valores del ácido úrico	0,13	0,04
Edad e índice de Barthel	-0,30	<0,001*
Ácido úrico sérico e índice de Barthel	-0,14	0,03

* significación al 0,001

Tabla 3. Predictores independientes de discapacidad o dependencia

	OR	95 % IC	p
Ácido úrico	1,87	1,70 – 2,00	0,015
Edad	2,30	1,99 – 2,61	<0,001
ECV	1,37	1,07 – 1,66	0,03
Diabetes mellitus	1,36	1,07 – 1,65	0,03

DISCUSIÓN

El índice de Barthel es una de las escalas más usadas para establecer un análisis cuantitativo de la discapacidad o dependencia en los pacientes con enfermedades cerebrovasculares, (18,22-25) por lo que se toman valores que se traducen desde una dependencia total hasta la discapacidad nula; recientes estudios sobre ECV hacen mayor énfasis en el efecto nocivo del ácido úrico sobre el endotelio vascular, por lo que se convierte en un factor de riesgo potencial en estas afecciones.

El presente trabajo refleja la existencia de una diferencia estadísticamente significativa de los valores de AUS entre sexos, con un franco predominio del sexo masculino, de acuerdo con otros estudios sobre el tema, (11,26) sin embargo impresiona el hecho de que, como no se halló una diferencia significativa entre otras variables que reflejan a su vez la presencia de daño vascular como: los antecedentes personales de diabetes mellitus, opuesto a lo que aparece en revisiones sobre el tema, en el que se presenta una media muy superior en los pacientes diabéticos respecto a los que no padecen de esta enfermedad, (27-30) lo mismo ocurre con otros indicadores, fundamentalmente la presencia ECV, pues este refleja la presencia de un lecho vascular previamente enfermo y numerosos estudios establecen una relación entre la presencia tanto de ECV y niveles elevados de ácido úrico en sangre, alegando para esto la

posible relación con el daño en el endotelio vascular, el metabolismo oxidativo y agregación plaquetaria que produce. ^(12, 26, 27,31-35)

Además se demuestra una relación directa entre los niveles elevados de ácido úrico sérico y la dependencia demostrada mediante el índice de Barthel, es decir, a medida que aumentan los valores del AUS aumenta a su vez la discapacidad en los pacientes con una ECV en la fase aguda, lo cual corrobora lo encontrado por otros autores. ^(26, 29, 36,37)

En relación al tipo de ECV según su etiología se demuestra que los mayores valores de AUS se encontraron en los pacientes que presentaron un ECV de tipo cardioembólico, resultado que está en relación con la presencia en estos pacientes de enfermedad coronaria previa asociada con una disfunción cardiovascular que acarrea a su vez mayor riesgo de sufrir una ECV, ^(11,37-39)

lo que reafirma la tesis de la afectación que sobre el endotelio vascular produce el ácido úrico, con afección fundamentalmente cerebral y coronaria. ^(12, 13, 26,33)

Al analizar variables como: valores del AUS, la edad avanzada, y la diabetes mellitus se demuestra que estos constituyen indicadores de riesgo independientes de la discapacidad. ^(29,40)

La presencia de antecedentes de ECV constituye uno de los indicadores que reveló mayor riesgo de discapacidad, pues generalmente son pacientes que presentan cierto grado de discapacidad luego de un primer evento isquémico, lo cual se agrava cuando ocurre un nuevo infarto cerebral. La variable de mayor significación fue la edad, que demuestra que a medida que la persona envejece va apareciendo cierto grado de dependencia, siendo este mucho mayor si estos pacientes sufren un evento cerebrovascular. ⁽⁴¹⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo-Mbenza B, Lelo TM, Mbulu PJ. Rates and predictors of stroke-associated case fatality in black Central African patients. *Cardiovasc J Afr.* 2008;Mar;19(2):72-6.
2. Gil de Castro R, Gil-Núñez AC. Factores de riesgo del ictus isquémico. *Rev. Neurol.* 2000;31[4] 314-323.
3. Oncel C, Demir S, Guler S, Cenikli U, Tabak E, Kiroglu Y. Association between cholesterols, homocysteine and silent brain infarcts. *Intern Med J.* 2009 Mar;39(3):150-5.
4. Koton S, Howard SC, Warlow CP, Murphy MF, Rothwell PM. Serum urate predicts long-term risk of acute coronary events in women after a transient ischaemic attack and stroke. *Cerebrovasc* 2008 Dic;26(5):517-24.
5. Romanos E, Planas AM, Amaro S, Chamorro A. Uric acid reduces brain damage and improves the benefits of rt-PA in a rat model of thromboembolic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007 Jan;27(1):14-20.
6. Bembibre R, Soto A, Díaz D, Hernandez A. Epidemiología de la Enfermedad Cerebrovascular en la Región Central de Cuba. *Rev. Neurol.* 2001;33[7]:601-604.
7. González-García S, Fernández-Concepción O, González-Quevedo A, Fernández-Carriera M, Valdés-Reina, M. Papel de los lípidos sanguíneos en las distintas etiologías del infarto cerebral. *Rev. Neurol.* 2003;36[7]:625-628.
8. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009 Jul 15;61(7):885-92.
9. Amaro S, Planas AM, Chamorro A. Uric acid administration in patients with acute stroke: a novel approach to neuroprotection. *Expert Rev Neurother.* 2008 Feb;8(2):259-70.
10. Haberman F, Tang SC, Arumugam TV, Hyun DH, Yu QS, Cutler RG, et al. Soluble neuroprotective antioxidant uric acid analogs ameliorate ischemic brain injury in mice. *Neuromolecular Med.* 2007;9(4):315-23.
11. Chamorro A, Obach V, Cervera A, Revilla M, Deulofeu R, Aponte JH. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* 2002;33[4]:1048-1052.
12. Khan F, George J, Wong K, McSwiggan S, Struthers AD, Belc JJ. The association between serum urate levels and arterial stiffness/endothelial function in stroke survivors. *Atherosclerosis.* 2008;200[2]:374-379.
13. Dimitroula HV, Hatzitolios AI, Karvounis HI. The role of uric acid in stroke: the issue remains unresolved. *Neurologist.* 2008;14[4]:238-242.
14. Proctor PH. Uric acid: neuroprotective or neurotoxic? *Stroke.* 2008;39[5]:88.
15. Kurzepa J, Bielewicz J, Stelmasiak Z, Bartosik-Psujek H. Serum bilirubin and uric acid levels as the bad prognostic factors in the ischemic stroke. *Int J Neurosci.* 2009;119(12):2243-9.
16. Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, Yeh WT, Pan WH. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. *Arthritis Rheum.* 2009 Feb 15;61(2):225-32.
17. Seet RC, Kasiman K, Gruber J, Tang SY, Wong MC, Chang HM, et al. Is uric acid protective or deleterious in acute ischemic stroke? A prospective cohort study. *Atherosclerosis.* 2009 Aug 14
18. Dajpratham P, Kuptniratsaikul V, Kovindha A, Kuptniratsaikul PS, Dejnuntarat K. Prevalence and management of poststroke spasticity in Thai stroke patients: a multicenter study. *J Med Assoc Thai.* 2009 Oct;92(10):1354-60.

19. Chen Z, Song W, Du J, Li G, Yang Y, Ling F. Rehabilitation of patients with chronic normal-pressure hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage benefits from ventriculoperitoneal shunt. *Top Stroke Rehabil.* 2009 Sep;16(5):330-8.
20. Vannorsdall TD, Jinnah HA, Gordon B, Kraut M, Schretlen DJ. Cerebral Ischemia Mediates the Effect of Serum Uric Acid on Cognitive Function. *Stroke.* 2008 Sep 4;39(12): 3418-20.
21. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Tziomalos K, Sileli M, Savvatanos S, Kakafika A, et al. Serum uric acid as an independent predictor of early death after acute stroke. *Circ J.* 2007 Jul;71(7):1120-7.
22. Halim AG, Hamidon BB, Cheong SK, Raymond A. The prognostic value of tissue factor levels in acute ischaemic stroke. *Singapore Med J.* 2006;47[5]:400-403.
23. Calmels P, Defay C, Yvanes-Thomas M, Laporte S, Fayolle-Minon I, Bethoux F, Blanchon MA, Gonthier R. Is very old age a prognostic factor for outcome after a first stroke?. *Ann Readapt. Med Phys.* 2005;48[9]:675-681.
24. Michiel J, Peter J, Jacqueline CM. Uric acid as a risk factor for myocardial infarction and stroke: The Rotterdam study. *Stroke.* 2006 Jun;37(6):1503-7.
25. Baztan JJ, Perez-Martinez DA, Fernandez-Alonso M, Guado-Ortego R, Bellando-Alvarez G, de la Fuente-Gonzalez AM. Prognostic factors of functional recovery in very elderly stroke patients. A one-year follow-up study. *Rev Neurol.* 2007 May 16;44(10):577.
26. Hozawa A, Folsom AR, Ibrahim H, Nieto F, Rosamond WD, Shahar E. Serum uric acid and risk of ischemic stroke: the ARIC Study. *Atherosclerosis.* 2006;187[2]:401-407.
27. Milionis HJ, Kalantzi KJ, Goudevenos JA, Seferiadis K, Mikhailidi DP, Elisaf MS. Serum uric acid levels and risk for acute ischaemic non-embolic stroke in elderly subjects. *J. Intern. Med.* 2005;258[5]:435-441.
28. Milionis HJ, Liberopoulos E, Goudevenos J, Bairaktari ET, Seferiadis K, Elisaf MS. Risk factors for first-ever acute ischemic non-embolic stroke in elderly individuals. *Int J Cardiol.* 2005 Mar 18;99(2):269-75.
29. Newman EJ, Rahman FS, Lees KR, Weir CJ, Walters MR. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res. Rev.* 2006; 22[1]:79-82.
30. Seghieri G, Moruzzo D, Fascetti S. Increase in serum uric acid is selectively associated with stroke in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002 ; 25(6):1095.
31. Schretlen DJ, Inscore AB, Vannorsdall TD, Kraut M, Pearson GD, Gordon B, Jinnah HA. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology.* 2007;69[14]:1418-1423.
32. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Tziomalos K, Sileli M, Savvatanos S, Kakafika A, Gossios T, Krikis N, Moschou I, Xochellis M, Athyros VG. Serum uric acid as an independent predictor of early death after acute stroke. *Circ. J.* 2007;71[7]:1120-1127.
33. Wannamethee SG. Serum uric acid and risk of coronary heart disease. *Curr. Pharm. Des.* 2005;11[32]:4125-4132.
34. Alderman M, Redfern JS. Serum uric acid--a cardiovascular risk factor?. *Ther. Umsch.* 2004;61[9]:547-552.
35. Chizynski K, Rozycka M. Hyperuricemia. *Pol. Merkur Lekarski.* 2005;19[113]:693-696.
36. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. The relationship between nontraditional risk factors and outcomes in individuals with stage 3 to 4 CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2008;51[2]:212-223.
37. Gerber Y, Tanne D, Medalie JH, Goldbourt U. Serum uric acid and long-term mortality from stroke, coronary heart disease and all causes. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2006;13[2]:193-198.
38. Arrazola A, Beguiristain JM, Garitano B, Mar J, Elizalde B. Hospital care of cerebrovascular accident and the state of patients 12 months after. *Rev Neurol.* 2005 Mar 16;40(6):326-30.
39. Counsell C, Dennis M, McDowall M, Warlow C. Predicting outcome after acute and subacute stroke: development and validation of new prognostic models. *Stroke* 2002;33[4]:1041-1047.
40. Dawson J, Quinn TJ, Harrow C, Lees KR, Walters MR. The effect of allopurinol on the cerebral vasculature of patients with subcortical stroke; a randomized trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Nov;68(5):662-8.
41. Hsu YH, Hsu BG, Chen HI. Malignant alterations following early blockade of nitric oxide synthase in hypertensive rats. *Chin J. Physiol.* 2007;50[6]:283-293.