

Valor pronóstico de la hiperuricemia en la insuficiencia cardíaca crónica

Alejandro Martínez S, Alejandro González M^a,
Cristián Cerda D, Pedro Pérez C, Pablo Castro G,
Osvaldo Pérez P, Rodrigo Isa P, Ramón Corbalán H.

Prognostic value of hyperuricemia in chronic heart failure

Background: Hyperuricemia has been proposed as a risk marker in chronic heart failure, but its value as an independent prognostic is not well established. **Aim:** To determine the prognostic value of hyperuricemia, in patients with chronic stable heart failure. **Patients and methods:** Forty six male patients with chronic heart failure, aged 62 ± 13 years, were studied. Their ejection fraction was less than 40% and their serum creatinine was less than 2 mg/dl. Serum uric acid and catecholamines, maximal oxygen consumption (VO_2 max) and left ventricular ejection fraction were measured. Mortality and the need for cardiac transplant were recorded as endpoints during a mean follow up of 39 ± 18 months. The relationship between basal measures and the occurrence of events was analyzed using univariate and multivariate methods. **Results:** Basal VO_2 max and left ventricular ejection fraction were 16 ± 4.6 ml/kg/min and $22 \pm 7\%$ respectively. Eighteen patients died and three required transplantation during the follow up. Patients reaching these endpoints had a lower VO_2 max and left ventricular ejection fraction and higher uric acid levels. Multivariate analysis accepted left ventricular ejection fraction (relative risk 0.89, 95% CI 0.82-0.97) and serum uric acid (relative risk 1.335 95% CI 1.02-1.74) as significant predictors of events. The relative risk for cardiac transplantation was 7.07 times higher among those with a serum uric acid over 7 mg/dl. **Conclusions:** A high serum uric acid is an independent predictor of bad prognosis in patients with stable chronic heart failure (Rev Méd Chile 2004; 132: 1031-6).

(Key Words: Heart failure, congestive; Hyperuricemia; Stroke volume; Ventricular ejection fraction)

Recibido el 10 de octubre, 2003. Aceptado en versión corregida el 21 de julio, 2004.
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares. Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.
^aEstudiante de Medicina

A pesar de avances importantes en su tratamiento, la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) continúa siendo una enfermedad progresiva y de alta mortalidad¹. En ella se asocian trastornos hemodinámicos, neurohumorales y metabólicos, de cuya interacción parece resultar la evolución y el pronóstico de la enfermedad. Entre estos trastornos se han establecido, como factores independientes de mal pronóstico, la severidad del compromiso hemodinámico y el grado de activación neurohumoral. Así, se aceptan como parámetros de alto riesgo, la menor elevación del consumo de oxígeno máximo en ejercicio, el deterioro de la función ventricular izquierda y la elevación de las catecolaminas plasmáticas en reposo y esfuerzo². Sólo en los últimos años se estudia la importancia pronóstica de los trastornos metabólicos. Entre éstos, ha adquirido alto interés el estudio de las alteraciones del metabolismo del ácido úrico.

Los niveles plasmáticos de ácido úrico frecuentemente se encuentran elevados en la ICC. Tradicionalmente esta elevación se ha atribuido a una disminución en la excreción secundaria al uso de diuréticos y al defecto de la perfusión renal, y no se le ha dado un rol en la evolución de la enfermedad. Recientemente, sin embargo, Anker y cols³ comunicaron que los niveles plasmáticos elevados de ácido úrico, independiente de la función renal y del uso de diuréticos, predicen mejor que otros parámetros el riesgo de mortalidad y necesidad de trasplante en pacientes con ICC. Este hallazgo no sólo tiene un valor potencial en la estimación del pronóstico, sino que también sugiere que en la ICC puede haber una mayor producción de ácido úrico por un mecanismo eventualmente ligado a la progresión de la enfermedad. Anker y cols sugieren que la elevación del ácido úrico traduciría una mayor activación de la xantinoxidasa, enzima que podría afectar la evolución de la ICC a través de la producción de estrés oxidativo, ya que es uno de los sistemas enzimáticos más importantes en la generación de radicales libres. Sin embargo, llama la atención el elevado nivel de corte que ellos encontraron como mejor predictor de mortalidad (9,8 mg/dL). Estos niveles los hemos observado sólo en casos muy extremos de ICC y pueden estar asociados a defectos acentuados de perfusión renal y sistémicos, los que producen aumento de la síntesis de

ácido úrico por hipoxia celular y disminución de su excreción renal⁴. Por lo tanto, en ese estudio, la hiperuricemia puede ser un reflejo de una enfermedad más avanzada y no necesariamente su asociación con mortalidad se puede atribuir a que el mecanismo xantinoxidasa sea importante en el pronóstico.

Por este motivo hemos evaluado en pacientes ambulatorios con ICC de severidad moderada y estables, el valor pronóstico de la hiperuricemia, en relación al riesgo de mortalidad o trasplante cardíaco, en comparación con otros factores que conocidamente se asocian a mayor riesgo en la ICC, como son el consumo máximo de oxígeno (VO₂ máx), la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y la determinación de noradrenalina plasmática (NAD).

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes. La población se seleccionó de nuestra base de datos de pacientes ambulatorios con ICC estable, estudiados con la determinación de uricemia, creatinemia, VO₂ máx, FEVI y NAD, que fueron seguidos por un período mayor a un año. Se incluyó sólo a los hombres, con FEVI menor de 40%, creatinina plasmática menor de 2 mg/dL, sin antecedentes de gota o uso de allopurinol y que no recibían más de dos comprimidos diarios de furosemida o hidroclorotiazida. Las mujeres no fueron incluidas, porque representan una proporción menor en esta población y como género tienen niveles de ácido úrico inferiores, por lo que requerirían un análisis separado.

Mediciones basales. Se realizaron en forma ambulatoria exigiendo que los pacientes estuvieran en tratamiento médico optimizado con digital, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora y en condición clínica estable durante las 4 semanas previas a las evaluaciones. Se determinó el VO₂ máx mediante una prueba de esfuerzo (Naughton) con recolección de gases espirados en un equipo Quinton Q-Plex. La FEVI mediante ventriculografía radioisotópica. Los niveles de NAD en sangre venosa periférica se midieron mediante HPLC y los de ácido úrico y creatinemia mediante técnicas estándar de laboratorio.

Seguimiento. Se efectuó un seguimiento telefónico consignando los eventos de mortalidad por cualquier causa o trasplante cardíaco y el momento de ocurrencia del evento adverso a partir de la fecha de la evaluación basal.

Estadística. Los resultados de las mediciones basales se expresan como promedios \pm desviación estándar y se compararon entre los que presentaron eventos (mortalidad o trasplante) versus los que no los presentaron, mediante análisis univariado, empleando la prueba de t de Student para muestras no pareadas y multivariado a través de la técnica de regresión de Cox. En este análisis se incluyeron paso a paso los valores basales, como variables continuas, de VO₂ máx, FEVI, NAD, uricemia y creatininemia, considerando como punto final la ocurrencia de cualquiera de los dos eventos estudiados. El mismo análisis se hizo incluyendo las variables en forma dicotomizada, eligiendo el corte de acuerdo a los niveles conocidos de riesgo para VO₂ (≤ 15 vs >15 ml/kg/min), FEVI (≤ 28 vs $>28\%$) y NAD (>400 vs ≤ 400 pg/dl), y separando los pacientes con uricemia elevada (>7 mg/dl) vs normal (≤ 7 mg/dl). Además, se construyeron curvas de supervivencia libre de trasplante usando la técnica de Kaplan-Meier, comparando los pacientes que tenían ácido úrico normal versus los que lo tenían elevado. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS.

RESULTADOS

Se estudiaron 46 pacientes de 62 ± 13 años, con ICC cuya etiología era idiopática en 23, isquémica en 19 y otras en 4 pacientes. La capacidad funcional en el momento de la evaluación basal era II-III, el consumo máximo de oxígeno promedio de $16,6\pm 4,6$ ml/kg/min y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de $22\pm 7\%$. A todos estos pacientes se les aconsejó mantener el tratamiento médico y fueron seguidos por un promedio de 39 ± 18 meses.

Durante el período de seguimiento se consiguió mortalidad en 18 pacientes (39%) y trasplante en 3 (6,5%). Entre los fallecidos, 6 pacientes tenían etiología idiopática, 10 isquémica y los otros 2 tenían valvulopatías operadas. Los 3 pacientes que se sometieron a trasplante cardíaco tenían miocardiopatía idiopática.

En la Tabla 1 se comparan, en un análisis univariado, las variables estudiadas entre los 21 pacientes que presentaron eventos versus los 25 que no los presentaron. Resultaron significativas las diferencias entre VO₂ máx ($15,1\pm 4,6$ vs $17,7\pm 4,3$; $p=0,01$), FEVI (18 ± 7 vs 24 ± 7 ; $p=0,003$) y uricemia ($8,2\pm 2,4$ vs $6,9\pm 1,9$; $p=0,01$).

En el análisis multivariado, incluyendo los valores de las mediciones como variables continuas, sólo la reducción de la FEVI ($p=0,009$; RR=0,895; 95% IC=0,82-0,97) y la elevación de la

Tabla 1. Comparación de las características basales de los pacientes que presentaron eventos de mortalidad o trasplante versus los que no tuvieron estos eventos. Análisis univariado. Test de la t de Student no pareado

	Mortalidad o trasplante n=21	Sin eventos n=25	p
Edad (años)	60 \pm 15	63 \pm 12	NS
VO ₂ máx (ml/kg/min)	15,1 \pm 4,6	17,7 \pm 4,3	0,01
FEVI (%)	18 \pm 7	24 \pm 7	0,003
NAD (pg/ml)	707 \pm 398	572 \pm 263	NS
Uricemia (mg/dl)	8,2 \pm 2,4	6,9 \pm 1,9	0,01
Creatininemia (mg/dl)	1,26 \pm 0,19	1,26 \pm 0,28	NS

VO₂ máx: Consumo de oxígeno máximo. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. NAD: noradrenalina plasmática.

Tabla 2. Riesgo relativo de mortalidad o trasplante de acuerdo a las mediciones basales. Análisis de regresión multivariado de Cox

	RR (95% IC)	p
FEVI (≤ 28 vs $> 28\%$)	4,64 (1,09-19,74)	0,037
VO ₂ máx (≤ 15 vs > 15 ml/kg/min)	4,03 (1,36-11,96)	0,012
Uricemia (> 7 vs ≤ 7 mg/dl)	7,07 (1,94-25,8)	0,003

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. VO₂ máx: Consumo de oxígeno máximo.

uricemia ($p=0,03$; RR=1,335; 95% IC=1,02-1,74), predijeron en forma independiente el riesgo de mortalidad y trasplante.

Considerando las variables dicotomizadas, con los niveles de corte preestablecidos, se agrega como determinante de riesgo el VO₂ ≤ 15 ml/kg/min y se confirma el mayor riesgo relativo de la reducción de la FEVI y de la hiperuricemia (Tabla 2). El riesgo relativo de mortalidad o trasplante fue de 7,07 veces en los que tenían hiperuricemia (> 7 mg%) comparados con los que tenían uricemia normal (≤ 7 mg%), lo que alcanza alta significación estadística ($p=0,003$). En la Figura 1 se compara las curvas de Kaplan-Meier de sobrevida sin tras-

plante entre los pacientes con uricemia normal (≤ 7 mg/dL) y los que tenían hiperuricemia (> 7 mg/dL), demostrándose una amplia diferencia que favorece a los que tenían uricemia normal.

Aunque los pacientes con hiperuricemia tenían sus niveles de creatinina plasmática levemente superiores ($1,32 \pm 0,25$ vs $1,19 \pm 0,23$; $p=0,04$), los datos no apoyan que este factor genere la diferencia. La creatininemia basal no fue diferente entre los pacientes que presentaron eventos comparados con los que no los tuvieron ($1,26 \pm 0,19$ mg/dl vs $1,26 \pm 0,28$ mg/dl) y en el análisis multivariado el valor pronóstico de la hiperuricemia persiste con o sin la inclusión de la creatininemia.

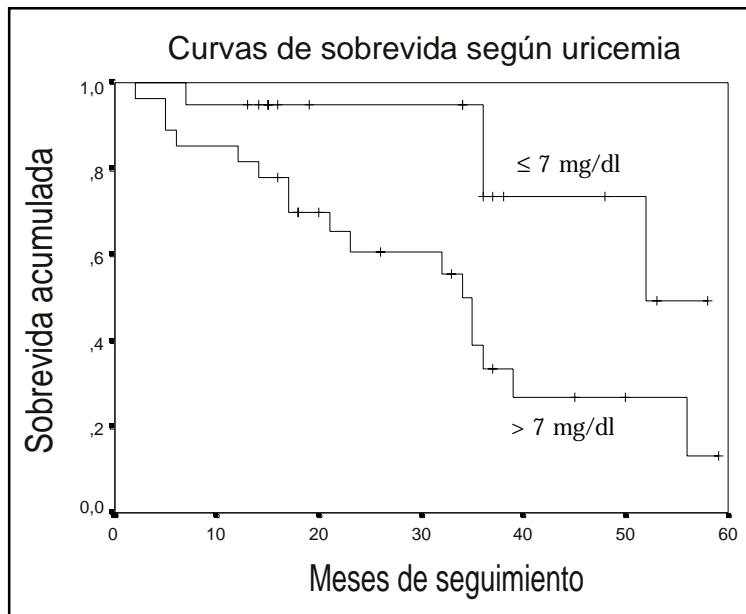


FIGURA 1. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier entre los pacientes con uricemia normal (≤ 7 mg/dl) y los pacientes con uricemia elevada (> 7 mg/dl), $p=0,008$.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio revelan que la hiperuricemia es un factor de mal pronóstico independiente de creatininemia, VO_2 máx, FEVI y NAD, en pacientes con ICC sin insuficiencia renal. En estos pacientes, la elevación de la uricemia por encima de 7 mg/dL determina una curva de supervivencia significativamente peor. Este hallazgo, comunicado previamente por Anker y cols en pacientes con ICC avanzada³, con nuestros datos se extiende a pacientes con ICC moderada.

El hecho de que en nuestro estudio este resultado se haya obtenido en pacientes sin insuficiencia renal o uso de dosis altas de diuréticos, e independiente de la creatininemia, plantea la posibilidad de que la elevación de ácido úrico está asociada a un aumento de su producción y eventualmente vinculado a un mecanismo involucrado con la progresión de la enfermedad.

Desde un punto de vista teórico el aumento de la producción de ácido úrico en la ICC podría deberse a un aumento de la actividad de la xantinoxidasa^{5,6} y también a una mayor disponibilidad del sustrato para la enzima, como ocurre durante la hipoxia celular. En este último caso, la reducción del aporte de oxígeno a las células determina que el consumo de ATP, sin su adecuada regeneración, favorece la degradación de nucleótidos de adenina a inosina, hipoxantina, xantina y ácido úrico⁶. En nuestros pacientes con ICC moderada es poco probable un defecto severo de la oxigenación celular, por lo tanto, suponemos que el factor más importante de la elevación del ácido úrico debe estar relacionado a un aumento de la actividad de la xantinoxidasa.

Nosotros no medimos la xantinoxidasa, pero en otros estudios se ha encontrado que en pacien-

tes con ICC su actividad se encuentra elevada tanto en el plasma⁷, como unido al endotelio de los vasos periféricos⁷ y también en el miocardio⁵. Este incremento se ha explicado por diferentes mecanismos. Puede ocurrir por estímulo de citoquinas, que aumentan la expresión del gen de la xantinoxidasa⁸, también bajo el estímulo de la hipoxia celular que determina aumento de sustrato⁹ y probablemente por la activación del sistema renina-angiotensina, porque se ha visto que la inhibición de la xantinoxidasa puede mejorar significativamente la vasodilatación dependiente de endotelio en ratas con sobreexpresión del sistema renina-angiotensina¹⁰.

La elevación de la xantinoxidasa podría explicar el valor pronóstico de la hiperuricemia en la ICC porque esta enzima es uno de los mecanismos enzimáticos reconocidos como fuente de radicales libres en la ICC¹¹. Al mismo tiempo que la xantinoxidasa cataliza dos reacciones que permiten la producción de ácido úrico, genera radicales libres de oxígeno⁶. Los radicales libres y el estrés oxidativo, a su vez, se han vinculado tanto con los fenómenos asociados al remodelamiento ventricular¹² como a los trastornos de la circulación periférica⁷ que se encuentran en estos pacientes. Al mismo tiempo hay datos que sugieren que la inhibición de la xantinoxidasa con allopurinol puede mejorar tanto la función cardíaca¹³ como la función endotelial^{14,15}.

En conclusión, nuestros hallazgos confirman que la elevación del ácido úrico tiene un valor pronóstico en los pacientes con ICC estable y sugieren fuertemente que una alteración en su mecanismo de producción puede jugar un rol en la evolución de la enfermedad. Para confirmar esta hipótesis se requiere un estudio de intervención sobre el metabolismo del ácido úrico.

REFERENCIAS

1. MACINTYRE K, CAPEWELL S, STEWART S, CHALMERS J, BOYD J, FINLAYSON A ET AL. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66,547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000; 102: 1126-31.
2. COHN JN, JOHNSON GR, SHABETAI R, LOEB H, TRISTANI F, RECTOR T ET AL. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* 1993; 87: V15-16.
3. ANKER S, DOEHNER W, RAUCHAUS M, SHARMA R, FRANCIS D, KNOSALLA C ET AL. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107: 1991-7.

4. MARTÍNEZ A, PÉREZ P, OSSA C, CORBALÁN R, JALIL J, CASTRO P ET AL. La hiperuricemia es un marcador del umbral anaeróbico en la insuficiencia cardíaca crónica. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 499-504.
5. DE JONG JW, SCHOEMAKER RG, DE JONGE R, BERNOCCHI P, KEIJZER E, HARRISON R ET AL. Enhanced expression and activity of xanthine oxidoreductase in the failing heart. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 2083-9.
6. SAWYER D, SIWIK D, XIAO L, PIMENTEL D, SINGH K, COLUCCI W. Role of Oxidative Stress in Myocardial Hypertrophy and Failure. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 379-88.
7. LANDMESSER U, SPIEKERMANN S, DIKALOV S, TATGE H, WILKE R, KOHLER C ET AL. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. Role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation* 2002; 106: 3073-8.
8. DUPONT GP, HUECKSTEADT TP, MARSHALL BC, RYAN US, MICHAEL JR, HOIDAL JR. Regulation of xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase activity and gene expression in cultured rat pulmonary endothelial cells. *J Clin Invest* 1992; 89: 197-202.
9. HASSOUN PM, YU FS, SHEDD AL, ZULUETA JJ, THANNICKAL VJ, LANZILLO JJ ET AL. Regulation of endothelial xanthine dehydrogenase/xanthine oxidase gene expression by oxygen tension. *Am J Physiol* 1994; 266: L163-71.
10. MERVAALA EM, CHENG ZJ, TIKKANEN I, LAPATTO R, NURMINEN K, VAPAATALO H ET AL. Endothelial dysfunction and xanthine oxidoreductase activity in rats with human renin and angiotensinogen genes. *Hypertension* 2001; 37: 414-8.
11. DHALLA NS, TEMSAH RM, NETTICADAN T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *J Hypertens* 2000; 18: 655-73.
12. IDE T, TSUTSUI H, KINUGAWA S, SUEMATSU N, HAYASHIDANI S, ICHIKAWA K ET AL. Direct evidence for increased hydroxyl radicals originating from superoxide in the failing human myocardium. *Circ Res* 2000; 86: 152-7.
13. CAPPOLA TP, KASS DA, NELSON GS, BERGER RD, ROSAS GO, KOBESSI ZA ET AL. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 2407-11.
14. DOEHNER W, SCHOENE N, RAUCHHAU S, LEYVA-LEON F, PAVITT D, REAVELEY D ET AL. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure. Results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002; 105: 2619-24.
15. FARQUHARSON CA, BUTLER R, HILL A, BELCH JJ, STRUTHERS AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106: 221-6.

Agradecimientos

Se agradece al Dr. Gastón Chamorro S., por su valiosa colaboración en la revisión del manuscrito.