Revista Mexicana de Neurociencia
2007; 8(6): 539-543

Influencia del ácido úrico sobre la recuperación funcional en pacientes con secuelas crónicas por enfermedad cerebrovascular sometidos a tratamiento neurorrestaurativo

Rodríguez Mutuberría Liván,* Álvarez González Eduardo,**
Serra Valdés Yusimí,*** Alessandrini González Roidel****

RESUMEN

Introducción: Son reconocidos los programas existentes de tratamiento de las secuelas neurológicas secundarias a un ictus, que tienen como objetivo mejorar déficit neurológicos, discapacidad funcional y calidad de vida. La identificación de factores pronósticos de recuperación contribuye a orientar el tratamiento. El ácido úrico plasmático ha sido identificado como potente neuroprotector en ictus. Teóricamente, los pacientes con hiperuricemia pueden favorecerse con una mejor evolución. **Material y métodos:** Se realizó un estudio de tipo analítico, prospectivo, con 77 pacientes, con secuelas crónicas secundarias a enfermedad cerebrovascular (ECV). Se utilizaron como variables los datos demográficos, tipo de ictus, valor de ácido úrico al ingreso, índice de Barthel (IB). Se evaluó la discapacidad funcional de los pacientes, considerando discapacitados severos a aquellos con IB < 60 puntos, discapacitados moderados con IB entre 60 y 90 puntos y discapacitados ligeros con IB > 90 puntos. Se calculó la ganancia funcional global (GFG) como la diferencia entre el IB final e inicial. Los datos fueron plasmados sobre una base de datos computarizada. El tratamiento neurorrestaurativo, denominado Programa de Restauración Neurológica (PRN), se realizó, en régimen de hospitalización, durante 28 días. Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar el universo de estudio, utilizando medias para variables cuantitativas y por cientos para variables cualitativas. Para analizar la recuperación funcional y la influencia del ácido úrico, se utilizó t-Student, test de regresión múltiple y el Spearman Rank Correlations. **Resultados:** La recuperación funcional del universo de estudio, resultó significativa con una GFG de 8.01 puntos. No se encontró influencia del valor AU sobre la recuperación funcional. **Conclusiones:** El PRN resulta eficaz para la recuperación funcional de los pacientes con secuelas por ECV. El valor plasmático del ácido úrico no constituye un factor pronóstico de recuperación en pacientes crónicos.

Palabras clave: enfermedad cerebrovascular, índice de Barthel, ganancia funcional global, ácido úrico.

Influence of uric acid on the functional recovery in patients with chronic sequels by Cerebrovascular illness put under neurological restoration treatment

ABSTRACT

Introduction: *The existent programs of treatment are recognized from the secondary neurological sequels to an stroke that has as objective to improve neurological handicap, functional incapacity and quality of life. The identification of factors recovery presage contributes to guide the treatment. The plasmatic uric acid has been identified as potent neuroprotector in stroke. Theoretically, the patients with hyperuricemia can be favored with a better evolution.* ***Material and methods:*** *We carried out a study of analytic, prospective type, with 77 patients, with secondary chronic sequels to Cerebrovascular Illness. It were used as variables the demographic data, stroke type, uric acid value to the entrance, Barthel Index (BI). The functional incapacity of the patients was evaluated, considering severe incapacity to those with BI < 60 points, moderate incapacity with BI among 60 and 90 points, and slight incapacity with BI > 90 points. The Global Functional Gain was calculated as the difference between the final BI and initial. The data were captured on an on-line database. The treatment denominated Program of Neurological Restoration; it was carried out, in regime of hospitalization, during 28 days. Descriptive statistic was used to characterize the study universe, using stockings for quantitative variables and percents for qualitative variables. To analyze the functional recovery and the influence of the uric acid, it was used t-Student, multiple regression test and the Spearman Rank Correlations.* ***Results:*** *The functional recovery of the study universe was significant with a Global Functional Gain of 8.01 points. We don't found influence of the value AU on the functional recovery.* ***Conclusions:*** *The Program of Neurological Restoration is effective for the functional recovery of the patients with sequels for stroke. The plasmatic value of the uric acid doesn't constitute a factor recovery presage in patient chronic.*

Key words: *Cerebrovascular illness, Barthel Index, Global Functional Gain, uric acid.*

* Especialista de 2do grado en Medicina Interna. Clínica de Lesiones Estáticas Encefálicas del Adulto. Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN).

** Especialista de 2do grado en Neurología. Clínica de Lesiones Estáticas Encefálicas del Adulto. Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN).

*** Licenciada en Enfermería. Clínica de Trastornos del Movimiento. Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN).

**** Especialista de 2do grado en Medicina Interna. Clínica de Restauración Biológica General (REBIOGER). Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cerebrovascular (ECV) constituye la primera causa de discapacidad en el mundo desarrollado encontrándose diferentes modelos de tratamientos con el fin de reducir los déficit neurológicos, la discapacidad funcional y de forma indirecta contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes.[1]

El reconocimiento de factores que influyen sobre la recuperación funcional son motivos de profundos estudios. De esta forma existen evidencias, según el *Copenhagen Stroke Study*, que la severidad inicial del ictus constituye el principal factor pronóstico referente a mortalidad, resolución de los déficit, recuperación funcional y de la marcha.[2] Sin embargo, el reconocimiento de otros factores cobra valor, más si se trata de aquellos sobre los que el médico tratante puede actuar y modificar. En el año 2003 se reconoce el ácido úrico (AU) como un potente antioxidante en el plasma sanguíneo y en estudios con modelos animales de ECV se demostró que la discapacidad neurológica y el volumen del infarto son inversamente proporcionales al nivel de AU.[3] Estas referencias sirvieron de base para la aplicación terapéutica del AU como principio activo, combinado con rt-PA, en pacientes agudos, constatándose, en términos bioquímicos, una disminución de la peroxidación lipídica.[4]

Fundamento teórico que justifica el valor neuroprotector del AU

El AU, particularmente la hiperuricemia, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades vasculares, que de una forma clara dañan el endotelio vascular. Mencionemos como las más frecuentes la diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemias y obesidad. Estas entidades, progresivamente condicionan daño endotelial no sólo funcional, sino que conllevan a cambios en la estructura de los vasos sanguíneos, produciendo vasoespasmo, trombosis y estenosis. En términos fisiopatológicos producen isquemia tisular. Este hecho genera sobreactividad de la enzima xantino oxidasa (XO), que en esta singular situación se incrementa por dos vías. Una de ellas es el área esplácnica que aporta XO que va a unirse al endotelio vascular del órgano dañado. La otra vía proviene de la conversión de la xantina deshidrogenasa en XO dentro del propio endotelio isquémico. El déficit de oxígeno sobre el órgano afecto acelera la degradación de ATP conduciendo al incremento del AMP (adenosin monofosfato), que finalmente se metaboliza incrementando los niveles de las purinas plasmáticas, hipoxantina y xantina, aportando así el sustrato para que la XO aumente los niveles de AU. En enfermedades isquémicas agudas, constituyendo el ictus una forma frecuente, la hiperuricemia y la sobreactividad de la XO generan especies reactivas (anión hidroxilo, anión superóxido) que inactivan el óxido nítrico (ON). El ON constituye un importante antioxidante con potente efecto vasodilatador, contribuyendo además a la supervivencia, proliferación y diferenciación neuronal. Esta inactivación se produce a través de complejos mecanismos bioquímicos, que conducen a la formación de peroxinitritos con incapacidad para relajar el músculo liso, entre otros daños, conduciendo a la perpetuación de la disfunción endotelial.[5,6] A la luz de resultados de estudios actuales, la hiperuricemia, en un contexto agudo, tiene un efecto neuroprotector, pues, con su elevación, disminuye la peroxidación lipídica, atenuándose los efectos deletéreos de los radicales libres, contribuyendo teóricamente al mejoramiento de la condición neurológica posterior al ictus en humanos.[3]

Al contrario de lo que acontece en pacientes agudos, la literatura no hace referencias a la influencia del AU sobre la recuperación funcional de pacientes crónicos, con secuelas por ECV. La necesidad de ser más certeros al pronosticar esta recuperación, nos conduce a buscar otros factores que puedan influir, positiva o negativamente. Con el presente trabajo nos propusimos evaluar la eficacia de un programa de tratamiento de rehabilitación funcional y la influencia que puede ejercer el valor plasmático de AU sobre la recuperación funcional de pacientes con secuelas neurológicas posterior a un ictus.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio de tipo analítico, prospectivo, donde el universo de estudio estuvo conformado por 77 pacientes con secuelas crónicas (más de 6 meses de evolución) secundarias a enfermedad cerebrovascular. Se tomaron como variables independientes los datos demográficos (edad, sexo), tipo de ictus (isquémicos o hemorrágicos) y la cifra de AU al ingreso. Debido a la finalidad del estudio, explicamos la forma en que se manejó esta última variable. Atendiendo a esto, se clasificaron los pacientes, en casos con AU normal (n = 57) y AU elevado (n = 20), lo que nos facilitó evaluar la recuperación funcional de ambos grupos por separado y comparar. Se consideraron como cifras normales, valores entre 148.7 umol/L - 357.0 umol/L. El valor resultó establecido por el autoanalizador de química sanguínea Elimat de nuestro laboratorio de hemoquímica.

Como variables dependientes se manejó el valor del índice de Barthel (IB) al ingreso y al final del tratamiento. Esto permitió evaluar la discapacidad funcional de los pacientes, considerando discapacitados severos a

aquellos con IB < 60 puntos, discapacitados moderados con IB entre 60 y 90 puntos y discapacitados ligeros con IB > 90 puntos. Se evaluó además, la ganancia funcional global (GFG). Ésta fue calculada como la diferencia entre el IB final e inicial. Con esto logramos definir el grado de recuperación funcional que presentaron los pacientes.[7] Todos los datos fueron registrados en la historia clínica y luego plasmados sobre una base de datos computarizada.

El tratamiento se realizó en régimen de hospitalización y se fundamentó en la aplicación racional de métodos terapéuticos multidisciplinarios (quinesioterapia, defectología, logopedia, técnicas fisiátricas, uso de fármacos neuroprotectores y neuromoduladores), aplicados de forma intensiva (40 horas semanales), en dependencia del perfil clínico individual de cada paciente y basados en técnicas de estimulación repetitiva y entrenamiento deportivo especializado, nominado Programa de Restauración Neurológica (PRN). El PRN fue realizado durante 28 días lo que corresponde a un ciclo de tratamiento, al término del cual se hizo el corte evaluativo funcional comparando principio y final según IB, facilitándose así el cálculo de la GFG. Se evaluó el comportamiento de la recuperación funcional, primero del universo de estudio y luego, estableciendo dos grupos de pacientes. Un primer grupo, con cifras normales de AU y un segundo grupo, con cifras elevadas de AU, y se comparó.

Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar el universo de estudio, con un intervalo de confianza (IC) de 95%, utilizando medias para variables cuantitativas (en este caso, AU y edad) y por cientos para variables cualitativas. Para analizar la recuperación funcional, del universo de estudio y luego su división en los dos grupos referidos con anterioridad, se utilizó el test de muestras pareadas (t-Student), considerándose como significativo un valor $p < 0.05$. Para definir la influencia de la cifra de AU sobre la GFG se utilizó los test de regresión múltiple y Spearman Rank Order Correlations, considerándose como significativo valores $p < 0.05$. Los resultados se muestran en figuras para una mejor comprensión.

RESULTADOS

La muestra estuvo caracterizada por una media de edad de 56.5 años (mín 23, máx 81), predominando el sexo masculino (75.3%) sobre el femenino (24.6%). Existen más pacientes con formas isquémicas (64.9%) que hemorrágicas (35.0%) de ECV. Al evaluar la severidad inicial, según IB encontramos un predominio de casos severos (42.8%), sobre moderados (33.7%) y ligeros (23.3%). Predominaron los pacientes con cifras normales de AU (74.0%). Mostramos en la tabla 1 el comportamiento de discapacidad funcional inicial en ambos grupos de pacientes, de acuerdo al nivel de AU. Predominan los casos severos para ambos grupos sin encontrar relación significativa entre estas variables.

La recuperación funcional del universo de estudio, al término del programa de tratamiento, resultó altamente significativo, según test de muestras pareadas, con una GFG de 8.01 puntos ($p = 0.000000$) (Figura 1).

En cuanto al análisis de grupos por separado de acuerdo al nivel de AU, encontramos lo siguiente. En el grupo de pacientes con AU normal, la recuperación funcional resultó significativa, con una GFG de 7.77 puntos ($p = 0.000000$). Sin embargo, en este grupo la cifra de AU no influye sobre la recuperación funcional lograda, no constituyendo un factor pronóstico de relevancia (test de regresión múltiple $p = 0.6299$, beta = 0.066, Spearman Rank Order Correlations sin correlación de variables) (Figura 2). En el grupo de pacientes con AU elevado, la recuperación funcional igualmente resulta significativa con una GFG de 8.50 puntos ($p = 0.000438$), no existiendo evidencia estadística de que la cifra de AU influya sobre la recuperación (test de regresión múltiple $p = 0.1467$, beta = -0.34, Spearman Rank Order Correlations sin correlación de variables) (Figura 3), arribando a conclusiones similares en comparación al

Tabla 1
Comportamiento de la severidad según niveles de ácido úrico (AU)

AU	*Ligero*	*Moderado*	*Severo*	*Total*	*SE*
Elevado	*5 (20)*	*6 (30)*	*9 (45)*	*20 (100)*	*N/S*
Normal	*13 (22.8)*	*20 (35.08)*	*24 (42.1)*	*57 (100)*	*N/S*
Total	*18 (23.3)*	*26 (33.7)*	*33 (42.8)*	*77 (100)*	

SE: *Significación estadística (test de correlación de matrices).*
N/S: *No significativo.*

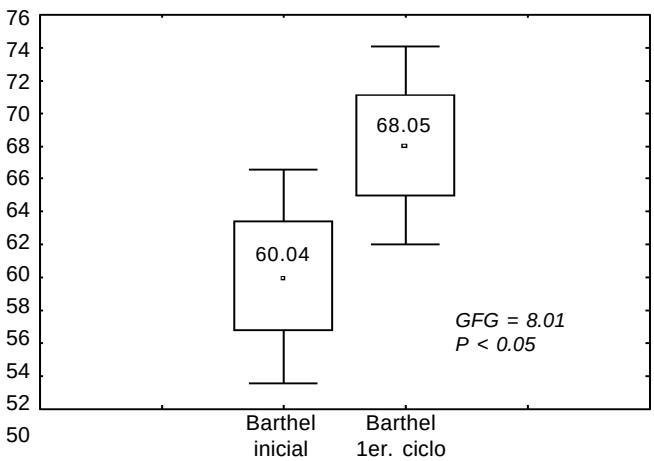

Figura 1. Recuperación funcional (n = 77).

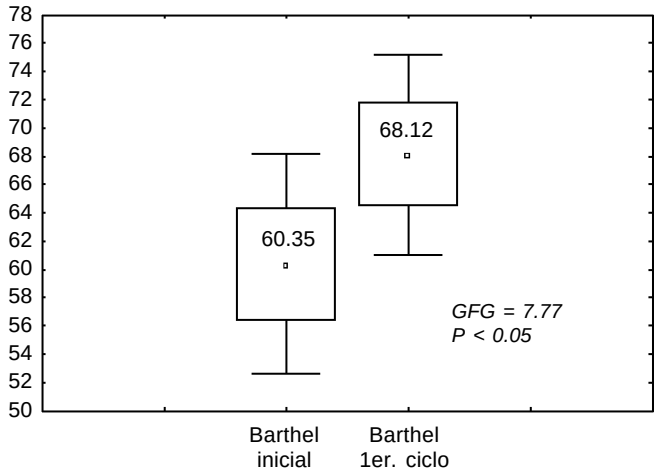

Figura 2. Recuperación funcional ácido úrico normal (n = 57).

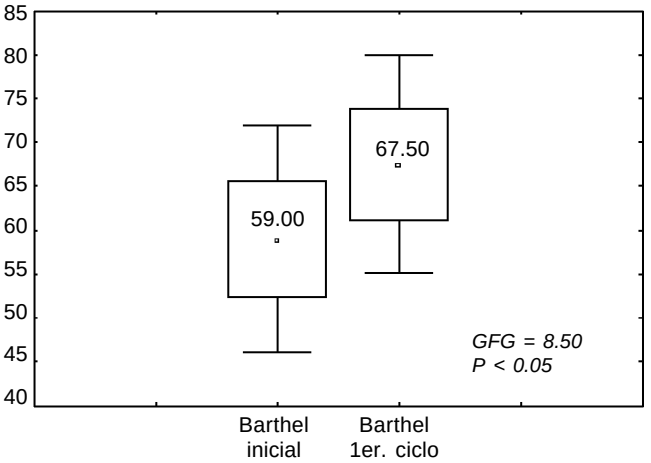

Figura 3. Recuperación funcional ácido úrico elevado (n = 20).

grupo anterior. Sin embargo, y a pesar de la no significación estadística, llama la atención en este grupo, que la GFG es superior al grupo con AU normal (Figura 4).

DISCUSIÓN

La evaluación funcional resulta imprescindible para definir la recuperación de los pacientes, independientemente del régimen de tratamiento de rehabilitación que desarrollen, siendo el índice de Barthel una herramienta imprescindible y muy generalizada su utilización.[8,9] Al igual que otros autores, es aplicada en nuestro estudio, para evaluar la eficacia del PRN.

Existen diferentes centros para el tratamiento de las secuelas neurológicas posterior al ictus. De Wit y col. estudian el grado de recuperación funcional en este contexto en cuatro centros de Europa, evaluando pacientes a los 2, 4 y 6 meses de evolución. Encuentran una recuperación global positiva en todos los centros. Sin embargo, en las instituciones donde los pacientes recibían más terapia por día, tuvieron resultados superiores, específicamente en Alemania y Suiza. El resultado de nuestro estudio muestra una recuperación significativa, dadas las características del tratamiento, que suele ser intensivo y prolongado en el día, significando que el factor tiempo resulta decisivo para lograr resultados funcionales visibles, en clara correspondencia con las observaciones de De Wit y col.[10]

Las notas bibliográficas consultadas sugieren el factor neuroprotector ejercido por la elevación de los niveles de AU, primero un estudio en modelos animales de ictus y luego el reporte de un estudio piloto en pacientes que sufrieron un ictus, donde se administra AU en combinación con rt-PA.[4] A pesar de la eficacia en términos bioquímicos y la tolerancia del fármaco, aún queda por demostrar la verdadera eficacia clínica. Esto es lo que acontece, en pacientes agudos, donde se desencadenan respuestas oxidativas importantes con incremento en la peroxidación lipídica y el daño de membranas celulares.

No encontramos en la literatura referencias a la influencia del AU sobre la recuperación de secuelas en pacientes que sufrieron un ictus. Sólo encontramos datos que lo vinculan como factor de riesgo vascular, sin que se sugieran tratamientos para modificar sus niveles, con la excepción de los pacientes que padecen gota. No existen estudios que hagan referencia al metabolismo oxidativo de pacientes crónicos con secuelas por ECV. Sin embargo, existiendo el antecedente de mejora de la condición neurológica en modelos animales, al modificar los niveles de AU y su uso en pacientes con ictus, la necesidad de evaluar el papel del nivel en plasma del AU en pacientes crónicos, resulta interesante.

En nuestro estudio, no encontramos que los niveles plasmáticos de AU influyan de alguna manera sobre la recuperación neurológica. Pese a lo anterior, encontramos una GFG superior en el grupo de pacientes con AU elevado, lo que, a la luz de los antecedentes bibliográficos comentados, nos obliga a sugerir la profundización en este contexto.

Recomendamos la realización de estudios caso-control, con mayor número de pacientes con AU elevado, lo que podría desembocar en resultados significativos desde el punto de vista estadístico, que justificaría, si así fuera, la ejecución de investigaciones intervencionistas con el AU como principio activo, con el objetivo de buscar nuevos métodos para lograr mayor recuperación de secuelas neurológicas posterior al ictus.

CONCLUSIONES

1. El PRN resulta eficaz para la recuperación funcional de los pacientes con secuelas por ECV.
2. Las cifras de AU no constituyen un factor pronóstico de recuperación funcional.
3. A pesar de la no significación, encontramos una GFG superior en aquellos casos que presentaban cifras de AU elevada.

REFERENCIAS

1. *Bonita R. Epidemiology of stroke. Lancet 1992; 339: 342-4.*
2. *Sánchez BI, Ochoa SC, Izquierdo SM. Pronóstico de recuperación funcional en personas supervivientes de un ictus. Rehabilitación (Madr) 2000; 34(6): 412-22.*
3. *Chamorro A, Planas AM, Muner DS, Deulofeu R. Uric acid administration for neuroprotection in patients with acute brain ischemia. Med Hypotheses 2004; 62(2): 173-6.*
4. *Amaro S, Soy D, Obach V, Cervera A, Planas AM, Chamorro A. A Pilot Study of Dual Treatment with Recombinant Tissue Plasminogen Activator and Uric Acid in Acute Ischemic Stroke. Stroke 2007.*
5. *Torres JR, et al. Disfunción endotelial e hiperuricemia: Papel de la enzima xantino oxidasa. Rev Clin Esp 2002; 202(10): 549-51.*
6. *Luo CX, Zhu XJ, Zhou QG, Wang B, Wang W, Cai HH, et al. Reduced neuronal nitric oxide synthase is involved in ischemia-induced hippocampal neurogenesis by up-regulating inducible nitric oxide synthase expression. J Neurochem 2007.*
7. *Baztán JJ, Pérez-Martínez DA, Fernández-Alonso M, Aguado-Ortego R, Bellando-Álvarez G, de la Fuente-González AM. Factores pronósticos de recuperación funcional en pacientes muy ancianos con ictus. Estudio de seguimiento al año. Rev Neurol 2007; 44(10): 577-83.*
8. *Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke. Neurologic and functional recovery the Copenhagen Stroke Study. Phys Med Rehabil Clin N Am 1999; 10: 887-906.*
9. *Nishida AP, Amorim M, de Zilio M, Inoue MM, Aoki E. Índice de Barthel e do Estado Funcional de pacientes pós acidente vascular cerebral em programa de fisioterapia / Barthel Index and Fuctional Status of patients after stroke in a physical therapy program. Salusvita 2004; 23(3): 467-88.*
10. *De Wit L, Putman K, Schuback B, Komárek A, Angst F, Baert I, Berman P, et al. Motor and Functional Recovery After Stroke. A Comparison of 4 European Rehabilitation Centers. Stroke 2007.*

Correspondencia: Dr. Liván Rodríguez Mutuberría
Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN).
Av. 25 No. 15805, e/ 158 y 160. Cubanacán, Playa.
Ciudad de la Habana, Cuba.
Correo electrónico: livan.rodriguez@infomed.sld.cu

Academia Mexicana de Neurología, A.C.
www.neurología.com.mx