

RELACION ENTRE ACIDO URICO SERICO Y LA ERITROCITOSIS DE ALTURA

RELATIONSHIP BETWEEN SERIC URIC ACID AND HIGH ALTITUDE ERITROCITOSIS

*Dra. Rosario Peñaloza I., Dra. Maria del Pilar Navía B., Dr. Ricardo Amaru L.**

RESUMEN

PREGUNTA DE INVESTIGACION

Existe relación entre la concentración de Acido Urico sérico y la Eritrocitosis de Altura en habitantes de la ciudad de La Paz, de ambos sexos y diferentes grupos etéreos?

OBJETIVO GENERAL

Determinar si existe relación entre la concentración de Acido Urico sérico y la Eritrocitosis de Altura.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar si existe correlación entre Acido Urico sérico y hematócrito.
- Determinar si existe correlación entre Acido Urico sérico y Hemoglobina.
- Conocer el valor promedio de Acido Urico a 3600 m s.n.m..
- Conocer los datos estadísticos del comportamiento de las variables del estudio.

DISEÑO DE INVESTIGACION

Estudio de corte transversal

LUGAR

Unidad de diagnóstico Molecular en hematología Paolo Belli

POBLACION

98 casos y 118 controles por cálculo muestral en ambos sexos y de grupo etéreo diverso, que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

METODOS Para cada uno de los pacientes se llenó un cuestionario con datos personales, identificación del paciente, edad, sexo y antecedentes de enfermedades previas.

METODOS

La dosificación de ácido úrico se realizó por el método espectrofotométrico de Caraway con desproteinización, en suero obtenido por centrifugación de sangre venosa recogida en tubo seco, habiéndose realizado un control de precisión permanente con sueros control.

Las pruebas hematológicas se realizaron en sangre venosa anticoagulada, el microhematocrito se obtuvo utilizando una microcentrifuga a 10,000 rpm por 10 minutos, la dosificación de hemoglobina se realizó por el método espectrofotométrico de la cianmetahemoglobina.

Para los cálculos estadísticos, se utilizó el paquete estadístico STATA 6.0. Se realizó el análisis descriptivo utilizando medidas de tendencia central y de dispersión como promedio y desviación estándar, verificando a través del cálculo de intervalo de confianza 95 %, además de T test, chi 2, coeficiente de correlación (ρ) y prueba de Spearman.

RESULTADOS

Se observó que existe diferencias estadísticamente significativas entre los grupos enfermos y sanos con relación a las variables estudiadas. Además existe una correlación positiva entre el ácido úrico y la Eritrocitosis de altura mostrando las pruebas de Spearman un valor $p < 0.000$. La edad en relación con ácido úrico, Ht, Hb no presentan correlación.

CONCLUSIONES

El ácido úrico presenta correlación positiva en los pacientes con Eritrocitosis de Altura, sin embargo la edad no presenta correlación con este metabolito ni con Ht. y Hb.

PALABRAS CLAVES

Acido úrico y Eritrocitosis de Altura.

SUMMARY

Research question:

Is there any relationship between the seric Uric acid concentration and High Altitude Eritrocitosis in inhabitants from La Paz City, looking on both sexes and different ages?

OBJECTIVE:

To Determine any relationship between seric Uric Acid and High Altitude Eritrocitosis.

SPECIFIC OBJECTIVES:

To determine correlation between Seric Uric Acid and hematocrite.

To determine correlation between seric Uric Acid and hemoglobine.

To determine the average value of seric uric acid up to 3600 usl.

To determine the statistical data of the study covariates.

DESIGN:

Cross sectional

SETTING

Molecular haematology diagnosis Unit Paolo Belli

PATIENT

98 Cases and 118 controls according to sample size calculation of both sexes and different ages. Inclusion and exclusion criteria..

METODOS Para cada uno de los pacientes se llenó un cuestionario con datos personales, identificación del paciente, edad, sexo y antecedentes de enfermedades previas.

METHODS

A questionnaire as complete for every patient with demographic data and previous diseases. Uric acid dosification as done according the Caraway spectrophotometry method. Haemathologic tests as performed using anticoagulated venous blood. Microhematocrit and haemoglobin as obtained for each patient.

Statistical calculations as performed using the Stata 6.0 software. Descriptive statistics as done with 95% confidence intervals. Pearson rho coefficient as used with Spearman correction for significance.

RESULTS:

Significant differences were found between cases and controls. Positive and significant correlation as found between uric acid and eritrocitosis. Age as found no to be significant.

CONCLUSIONS:

There is positive and significant corelation between uric acid and high altitude eritrocitosis. Asge as not a significant covariate.

KEY WORDS

Uric acid, high altitude eritrocitosis

* Unidad de Diagnóstico Molecular en Hematología Paolo Belli UMSA

INTRODUCCION

El ser humano convierte los nucleósidos de purina, adenosina y guanosina en ácido úrico a través de reacciones de desaminación y fosforilación, la hipoxantina y guanina forman xantina la cual se oxida a ácido úrico en una reacción catalizada por xantina oxidasa. La excreción de ácido úrico total en el ser humano normal promedia de 400 a 600 mg/24 hr. ⁽¹⁾

El adulto tiene un contenido total aproximado de 1,2 g de ácido úrico en el cuerpo lo cual puede considerarse como reserva miscible con un recambio alto. El ácido úrico de esta reserva procede de 3 orígenes 1) catabolismo de nucleoproteínas ingeridas, 2) catabolismo de nucleoproteínas endógenas y 3) transformación directa de los nucleótidos endógenos de la purina. Aproximadamente el 60 % de esta reserva es repuesta diariamente por formación y excreción. La mayor parte de la formación del ácido úrico tienen lugar en el hígado, el cual presenta gran actividad de xantinoxidasa. ⁽²⁾

Los valores normales para el ácido úrico en suero y plasma varían considerablemente como consecuencia de diferencias en los métodos analíticos y los factores de edad, sexo, raciales, sociales y geográficos. ⁽²⁾

Mediante el método espectrofotométrico preciso de la uricasa, la concentración media de ácido úrico en plasma en el hombre normal es del orden de 5 mg/100 mL (5.07+- 0.98 mg/100mL). En la mujer es de 4 mg/100mL (4.04 +-0.96 mg/100 mL). No hay acuerdo general acerca del límite normal superior; tres autores distintos dan cifras de 6.5, 7 y 7.5 mg/100mL para el hombre, y para la mujer 5.5, 5.7 y 6.6 g/100mL ⁽³⁾

Numerosas enfermedades, alteraciones fisiológicas, cambios bioquímicos e incluso factores sociales y de comportamiento se asocian a modificaciones de la concentración sérica de ácido úrico. El aumento de la concentración sérica de ácido úrico o hiperuricemia, es mucho mas frecuente y clínicamente mas significativo que su disminución. Entre las etiologías más comunes de la hiperuricemia se mencionan: el fallo renal, la cetoacidosis, el exceso de lactato, y el uso de diuréticos. La hiperuricemia también

presenta una relación mal definida, aunque positiva, con la hiperlipidemia, la obesidad, la aterosclerosis, la diabetes mellitus, la hipertensión, la clase social y el ejercicio. La ingesta dietética de alimentos ricos en purinas, como por ejemplo, carnes, vísceras, vegetales leguminosas y fermentos provocan una leve hiperuricemia, así como una excreción urinaria de ácido úrico significativamente incrementada. ⁽²⁾

La gota es un trastorno del metabolismo de la purinas o de la excreción renal de ácido úrico caracterizado por hiperuricemia, precipitación de urato monosódico, ataques clínicos recurrentes de artritis y nefropatías. ⁽²⁾

La Eritrocitosis de altura es una enfermedad propia de los nativos que habitan grandes alturas por encima de los 3000 m sobre el nivel del mar y se caracteriza por ser un síndrome clínico de desadaptación crónica a la altura sin evidencia de patología cardiorespiratoria subyacente, caracterizado por manifestaciones clínicas multisistémicas y datos de laboratorio principalmente el hematocrito y la hemoglobina por encima de lo normal establecidos en la altura. ⁽⁴⁾

La relación entre la concentración de ácido úrico sanguíneo con la eritrocitosis ya fue descrita por Hartmann y col (5) en 1963 quien halla valores elevados de ácido úrico en pacientes con poliglobulia. lo que actualmente se conoce como Eritrocitosis de Altura.

Se ha encontrado que en general pero no siempre un aumento de ácido úrico es paralelo al aumento de hematocrito en habitantes de la ciudad de La Paz, pudiendo ser ésta otra respuesta del organismo a la hipoxia ⁽⁶⁾

En la meseta andina de Cerro de Pasco, se ha reportado un alto grado de correlación entre los niveles de uratos séricos y el Ht, la creatinina sérica y el Ht, habiendo una influencia del sexo sobre los niveles de uratos séricos. ⁽⁷⁾

Calderón J. supone que los valores elevados de Ac. Urico en habitantes de la Oroya (Perú) de ambos sexos, con una hemoglobina superior a 20 g/dl, se debería al metabolismo elevado de los ácidos nucleicos y a una hiperactividad de la

médula espinal, como ocurre en la policitemia vera ⁽⁸⁾.

Asimismo un estudio realizado en 2 hospitales, uno en la Oroya y otro en Lima reporta que la gota es más prevalente en la altura cuyos habitantes muestran niveles elevados de ácido úrico debido a la hipoxia y la policitemia. ⁽⁹⁾

Otros trabajos realizados en habitantes de la ciudad de La Paz ^(10,12) y en la ciudad de El Alto ⁽¹¹⁾ coinciden en que al aumento de los valores hematimétricos le sigue paralelamente un aumento del ácido úrico sanguíneo siendo la frecuencia de este aumento mayor en el sexo masculino. Sin embargo parece ser que la correlación entre ácido úrico y Ht es baja ⁽¹²⁾.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO : Corte transversal.

PROCEDIMIENTO

El cálculo del tamaño muestral fue realizado fijando los valores de error alfa en 0.05, error beta en 0.2 con una potencia del 80 % y nivel de confianza del 95 % llegando a obtener un total de 190 sujetos de los cuales 95 eran casos y 95 controles. Se utilizó un paquete de estadística EPI INFO 6.0 para su cálculo en estudios de corte transversal.

Los sujetos fueron ingresados en el estudio cumpliendo con los criterios de inclusión referidos a pacientes nativos de la altura con estancia mínima de 2 años a más de 3000 m sobre el nivel del mar, de diferentes grupos étnicos y distinto sexo. Los criterios de exclusión estaban referidos a enfermedades como la anemia, tratamiento con alopurinol y enfermedades metabólicas.

Para cada uno de los pacientes se llenó un cuestionario con datos personales, identificación del paciente, edad, sexo y antecedentes de enfermedades previas.

La dosificación de ácido úrico se realizó por el método espectrofotométrico de Caraway con desproteinización, en suero obtenido por centrifugación de sangre venosa recogida en

tubo seco, habiéndose realizado un control de precisión permanente con sueros control. El valor de referencia de la concentración de ácido úrico según este método es 3.0 a 7.0 mg/dl en varones y 2.0 a 6.0 mg/dl en mujeres .

Las pruebas hematológicas se realizaron en sangre venosa anticoagulada, el microhematocrito se obtuvo utilizando una microcentrifuga a 10,000 rpm por 10 minutos, la dosificación de hemoglobina se realizó por el método espectrofotométrico de la cianmetahemoglobina.

Para los cálculos estadísticos, se utilizó el paquete estadístico STATA 6.0 . Se realizó el análisis descriptivo utilizando medidas de tendencia central y de dispersión como promedio y desviación estándar, verificando a través del cálculo de intervalo de confianza 95 %.

Se realizaron las pruebas de "t" de Student en las variables continuas como edad, Ht., Hb.y ácido úrico, para observar una posible asociación entre la enfermedad y las variables mencionadas.

Se utilizó la prueba de Ch 2 para variables de tipo categóricas y dicotómicas como ser Eritrocitosis y sexo, para determinar la magnitud de las asociaciones. El promedio de edad en varones con Eritrocitosis fue 54 años con una SD de 11.87, un intervalo de confianza del 95 % (IC 95%) [51.5 - 57]. En varones sanos la edad promedio fue 50,2 con una SD de 13.13, un IC 95% [47.2 - 53.3] .

El promedio de edad en mujeres con Eritrocitosis fue de 62 años con una SD de 11.1, un IC 95% [57.5 - 66.7]. En mujeres sanas la edad promedio fue 54.7 años con una SD de 12.71 y un IC 95% [50.9 - 58.6]

El valor promedio del hematócrito (Ht) en varones sanos fue 52.3 % con una SD de 2.66 y un IC 95% [51.7 - 52.9] , siendo 46 % el valor mínimo y 57 % el máximo. En varones con Eritrocitosis se encontró un Ht promedio de 64.7 % con una SD de 5,67 y un IC 95% [63.4 - 66.0], siendo 58 % el valor mínimo y 79 % el máximo.

El valor promedio del Ht en mujeres sanas fue 49.2 % con una SD de 3.22 y un IC 95% [48.2

-50.2], siendo 43 % el valor mínimo y 56 % el valor máximo. En mujeres con Eritrocitosis se encontró un Ht promedio de 62.8 % con una SD de 4.45 y un IC 95% [61.0 - 64.7], siendo 58 % el valor mínimo y 76 % el valor máximo.

La concentración de Hemoglobina (Hb) en el grupo de varones sanos tuvo un valor promedio de 17 g/dl con una SD de 1.1 y un IC 95% [16.8 - 17.3], siendo el valor mínimo 14.2 g/dl y 17.5 g/dl el máximo. En los varones enfermos el valor promedio fue de 20.8 g/dl con una SD de 2.0 y un IC 95% [20.4 - 21.3], siendo el valor mínimo 18 g/dl y 29 g/dl el máximo.

En el grupo de mujeres sanas la concentración de Hb tubo un valor promedio de 15.9 g/dl, con una SD de 1.08 y un IC 95% [15.5 - 16.2], siendo 13.8 g/dl el valor mínimo y 17 g/dl el máximo. En mujeres con Eritrocitosis el valor promedio es de 20.0 g/dl con una SD de 1.49 y un IC 95% [19.4 - 20.7] siendo 18 g/dl el valor mínimo y 24.3 g/dl el máximo.

La distribución de la variable ácido úrico presenta normalidad con un valor $p = 0.0000$ en la prueba de Shapiro-Wilk. La concentración en suero de esta variable presenta en varones sanos un valor promedio de 8.4 mg/dl con una SD de 0.96 y un IC 95% [8.2 - 8.6], siendo el valor mínimo 6.8 mg/dl y 11 mg/dl el valor máximo. En varones con Eritrocitosis la concentración de Ac. úrico promedio es de 9.37 mg/dl con una SD de 1.6 y un IC 95% [8.9 - 9.7], siendo 6.3 mg/dl el valor mínimo y 14 mg/dl el valor máximo.

La concentración de ácido úrico en mujeres sanas tubo un valor promedio de 7.5 mg/dl con una SD de 1.1 y un IC 95% [7.2 - 7.9] siendo 6.2 mg/dl el valor mínimo y 10 mg/dl el valor máximo. En mujeres con Eritrocitosis el ácido úrico tubo un valor promedio de 9 mg/dl con una SD de 1.7 y un IC 95% [8.3 - 9.7] siendo 6.5 mg/dl el valor mínimo y 14 el valor máximo (Gráfico de caja No 4) y (Tabla No 1 y tabla No.2).

Se utilizó pruebas analíticas como el test de "t" para cada una de las variables continuas que se relacionan con la enfermedad. Se postuló como hipótesis nula (H_0) que los promedios de edad del grupo sano eran iguales que el grupo enfermo, y la hipótesis alternativa (H_a) postuló

que eran diferentes, obteniendo un valor $p < 0.01$ estadísticamente significativo, por lo que se concluye que el promedio de edad es diferente en ambos grupos.

Con relación al test de "t" del Ht y la Hb en ambos sexos se postuló la misma H_0 e H_a de la diferencia de promedios en ambos grupos (sanos y enfermos) dando como resultado un valor $p < 0.000$ altamente significativo concluyendo que el promedio de Ht y Hb de los dos grupos es diferente.

El ácido úrico relacionado con los sujetos con Eritrocitosis y los sanos en ambos sexos a través del test de "t" también dió como resultado una diferencia en ambos grupos altamente significativa $p < 0.000$ (gráfico de caja No.1).

Para el análisis de correlación se utilizó el coeficiente de correlación (ρ) y el de Spearman para cada una de las variables de tipo continuas, mostrando de esta manera que la edad con el ácido úrico, el Ht y la Hb en ambos sexos no presenta correlación $r = 0.06$ Spearman $p > 0,35$.

Sin embargo existe una correlación débil pero positiva entre los parámetros hematológicos que determinan finalmente la Eritrocitosis de Altura que son el hematócrito y la hemoglobina, mostrando la correlación de ác. úrico con Ht. de $\rho = 0.45$ (Spearman $p < 0.000$, ác. úrico y Hb. $\rho = 0.35$ (Spearman $p < 0.000$) (gráfico 2 y 3).

En relación a las variables Ht. y Hb. muestran una correlación $\rho = 0.90$ (spearman $p < 0.000$).

DISCUSION

El ácido úrico en muchos estudios se vio relacionado en los pacientes con Eritrocitosis de Altura conociendo que estas dos alteraciones tienen caminos metabólicos totalmente diferentes, sin embargo por investigaciones relacionadas a este tema y por los hallazgos encontrados en este estudio observamos que existe una correlación positiva débil de estos dos parámetros.

Observamos que existe una correlación casi perfecta entre el Ht. y Hb. que consideramos un parámetro importante para la característica del

diagnostico de laboratorio para la Eritrocitosis de altura.

Otro punto objetivo en nuestro trabajo fue los valores encontrados de normalidad según las técnicas bioquímicas utilizadas para el ácido úrico de acuerdo a sexo, muy diferentes en relación a la costa, por eso mencionamos como dato importante que el promedio del ácido úrico en varones sanos en la altura y con el tamaño de muestra calculado mostró un promedio de 8.4 mg/dl con una SD de 0.9 e IC 95% (8.2 - 8.6) en relación al valor promedio que se maneja en la costa para varones que es de 3 - 7 mg/dl.

En mujeres sanas el promedio de ácido úrico en la altura fue de 7.5 con una SD 1.1 e IC 95% (7.1-7.8) en relación a la costa que es de 2 - 6 mg/dl.

Observamos también que el promedio de ácido úrico en varones tanto del grupo enfermo como en sanos es diferente estadísticamente ($p < 0.000$), mostrando un valor superior (9.4mg/dl) en el grupo enfermo. En relación a las mujeres presenta la misma característica de diferencia en relación al promedio de esta variable, mostrando que las pacientes con enfermedad tienen un promedio de 9 mg/dl. y un valor $p < 0.000$ de la diferencia de promedios.

Otro dato es el promedio de edad que tiene diferencia estadísticamente significativa por sexo y entre los grupos sanos y enfermos, demostrando un valor $p < 0.000$.

Lo mismo ocurre con las variables de hematócrito y hemoglobina, tanto para mujeres como varones, el promedio es diferente entre el grupo sano y enfermo de cada uno de ellos, mostrando un valor $p < 0.000$ altamente significativo.

Por todo lo demostramos se plantea nuevas preguntas de investigación que puedan colaborar en conocer mas datos y parámetros que ayuden al conocimiento de la enfermedad y la relación que tendría con otros factores metabólicos y bioquímicos del organismo humano.

CONCLUSIONES

El ácido úrico presenta correlación positiva en los pacientes con Eritrocitosis de Altura, sin embargo la edad no presenta correlación con este metabolito ni con Ht. y Hb.

Este estudio apoya los hallazgos encontrados en otros trabajos, y postula un desafío para un proyecto con base molecular que pueda identificar la relación objetiva entre estos dos parámetros metabólicos y clínicos.

TABLA No1

DISTRIBUCION EN SUJETOS SANOS

VARIABLES SEXO		X	SD	IC 95%
EDAD	Varon	50.2	13.13	(47.2 - 53.3)
	Mujer	54.7	12.71	(50.9 - 58.6)
Ht.	Varon	52.3	2.66	(51.7 - 52.9)
	Mujer	49.2	3.22	(48.2 - 50.2)
Hb.	Varon	17	1.1	(16.8 - 17.3)
	Mujer	15.9	1.08	(15.5 - 16.2)
Ac.Urico	Varon	8.4	0.96	(8.2 - 8.6)
	Mujer	7.5	1.1	(7.2 - 7.9)

TABLA 2

DISTRIBUCION EN SUJETOS ENFERMOS

VARIABLES		X	SD	IC 95%
SEXO				
EDAD	Varon	54	11.87	(51.5 - 57)
	Mujer	62	11.11	(57.5 - 66.7)
Ht.	Varon	64.7	5.67	(63.4 - 66)
	Mujer	62.8	4.45	(61 - 64.7)
Hb.	Varon	20.8	2	(20.4 - 21.3)
	Mujer	20	1.49	(19.4 - 20.7)
Ac.Urico	Varon	9.37	1.6	(8.9 - 9.7)
	Mujer	9	1.7	(8.3 - 9.7)

TABLA No 3

CORRELACION DE VARIABLES CONTINUAS

VARIABLES	Coefficiente de correlación (r)	prueba de SPEARMAN
Edad y Ac. Urico	0.09	0.09
Edad y Ht.	0.12	0.06
Edad y Hb.	0.05	0.35
Ac. Urico y Ht.	0.45	0.00
Ac. Urico y Hb.	0.35	0.00
Ht. y Hb	0.90	0.00

GRAFICO N° 1
 "AC. URICO EN PACIENTES SANOS Y ENFERMOS"

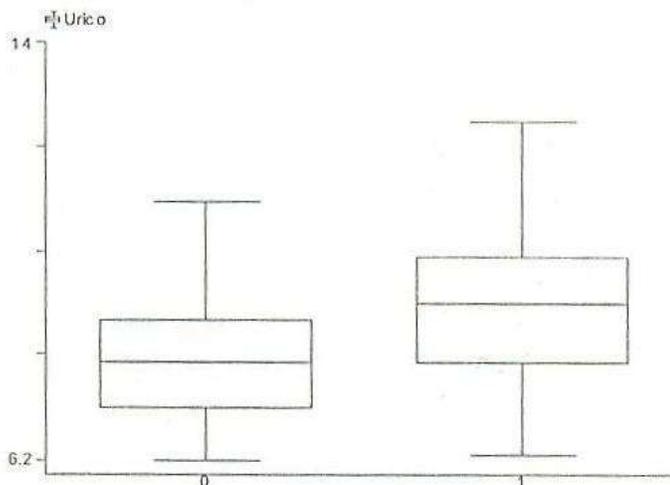


GRAFICO N°2
“CORRELACION DE HT Y ACIDO URICO”

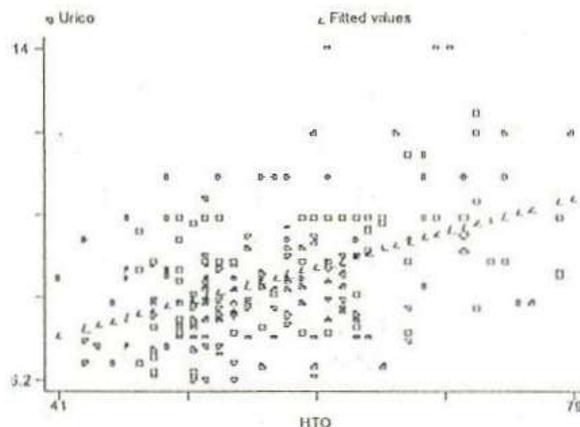
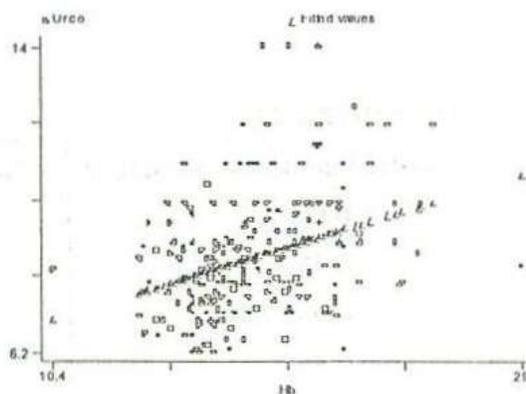


GRAFICO N°3
“CORRELACION DE ACIDO URICO Y HEMOGLOBINA”



BIBLIOGRAFIA

1. Murray R. K., Granner D K., Mayes P D., Rodwell V W. Bioquímica de HARPER 14 Ed 1998 cap 36 pag. 441.
2. Todd - Sanford - Davidsohn , Diagnostico y Tratamiento Clínicos por el Laboratorio. Tomo 1, 8ª Ed., Cap 9, 171-174 1998
3. Lynch M J., Raphael S., Mellor L D., Spare P D., Inwood M J H., Metodos de Laboratorio Vol 1, 2ª Edicion 1987, cap.13 , pag 541.
4. Navia B M del P., Amaru R., Navia D., y Col, Relacion de Parametros Antropometricos y Datos Clinicos en Eritrocitocis de Altura. Revista Cuadernos , Vol 45 No 2 1999.
5. Hartmann L F., Vargas B., Hiperuricemia en poliglobulia de Altura. Prensa Medica de Bolivia, 15 (1),15-17, 1993.
6. Suarez M O., Ocampo C A., Acido Urico Sanguineo en la Altura . La Paz, Academia Nacional de Ciencias de Bolivia, 1966 16 p.
7. Sobrevilla L A., Salazar F., High Altitude Hiperuricemia , Proc. soc. Exp Biol. Med., 129, 890-895 , 1968
8. Calderon JG., Ergueta SM., Barragan L., Tasas sericas de Acido Urico en la Altura, Archivo del Instituto de Biología Andina, Lima 5 (2), 107,1972, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Trabajos Originales

REVISTA DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UMSA • Volumen 46 N° 1 • 2000 • La Paz - Bolivia

9. **Gutierrez R.**, Estudio Comparativo de la gota en sujetos de Altura y a nivel del mar. *Archivo de Biología Andina* Lima 8 (1/4). 71 1978 Lima, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
10. **Salinas A.**, Jauregui Guachalla G., Determinación de Acido Úrico en Pacientes con Eritrocitosis. Tesis de Licenciatura, FCFB, 1970, UMSA.
11. **Lima Torrez L.**, Fernandez N., Ayaviri M., Niveles de Uricemia en Pacientes con Eritrocitosis, Tesina FCFB 1998 UMSA.
12. **Aguilar Puma J.**, Velasco Orellanos R., Determinación de Acido Úrico en Pacientes eritrocíticos . Tesina FCFB 1999 UMSA.

