



**TESIS DOCTORAL**

**PAPEL DEL ÁCIDO ÚRICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD  
CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA.**

**AUTOR: JOSÉ CARLOS ARÉVALO LORIDO**

**R009 - PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN  
BIOMÉDICA APLICADA**

**2018**





**TESIS DOCTORAL**

**TÍTULO: PAPEL DEL ÁCIDO ÚRICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD  
CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA.**

**AUTOR: JOSÉ CARLOS ARÉVALO LORIDO**

**R009 - PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA  
APLICADA**

**AÑO DE LECTURA:**

El director de la presente tesis D. Nicolás Roberto Robles Pérez-Monteoliva, profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Extremadura expresa su conformidad de que la tesis reúne los requisitos necesarios de calidad, originalidad y presentación exigibles a una investigación científica y está en condiciones de ser sometida a la valoración del Tribunal encargado de juzgarla.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente en:



**Badajoz a 19 de Octubre de 2018**



Dedicado a Juani y a Alba, las dos mujeres de mi vida, que continuamente me han animado en este proyecto, sacrificando su tiempo y armándose de paciencia en mis momentos más bajos. Gracias por alumbrarme con vuestra sonrisa.

A mis padres, Hilario y Maruja, ellos me animaron a ser lo que soy y me permitieron estudiar la carrera más bonita que existe a pesar de las dificultades que les supuso. Siempre insistirán en el ideal de superación.

A mis hermanos, María, Jesús, Pedro y Maria Pilar, a su manera también me ayudaron a ser lo que soy y a no perder la confianza en momentos de debilidad. Me han llenado de felicidad trayendo a este mundo unos sobrinos maravillosos.



## AGRADECIMIENTOS

Con esta tesis probablemente culminan muchos años de mi vida que han pasado con el anhelo de ser un buen médico. Y aunque la vocación me llega desde mi infancia, durante todos estos años hasta ahora, que son ya unos cuantos, han sido muchas las personas que han contribuido a madurar esa vocación, a mejorarla y a modelarla hasta ser lo que ahora soy.

Por tanto, es difícil recordar a tantas y tantas personas que me han ayudado a llegar hasta aquí. Vaya a todos ellos de antemano mi agradecimiento.

No obstante, en este momento tan importante para mí, si me gustaría dejar por escrito mi especial agradecimiento a quienes de manera más rotunda han ido marcando mi camino.

Como no podría ser de otra manera, mi familia, mi mujer Juana y mi hija Alba, mis padres y hermanos son los primeros involucrados siendo para ellos mi primer agradecimiento, pero también quiero recordar en este momento a mi abuelo José. Con él pasé muchos ratos a lo largo de mi infancia y primera adolescencia. El me enseñó a apreciar el trabajo, a despreciar la pereza, y a valorar a aquellos que se dejan la piel para conseguir su propósito desde el respeto y la tolerancia. Gracias abuelo.

A lo largo de estos años también han marcado mi camino aquellos que dedicaron su tiempo a enseñar, a enseñarme. Especialmente gracias a mi profesor de Historia, Don Ulpiano Trujillo. A parte de contagiarme su interés por la materia (mi otra gran pasión), con su didáctica aprendí humanidades y espíritu crítico, algo tremendamente útil en la labor de mi día a día. Igualmente a D. Ildefonso Fernández, y D. Antonio Chamocho, ambos profesores de matemáticas, sin su base no habría sido capaz de entender la estadística, tan necesaria hoy en día en la elaboración de estudios y en la interpretación de los resultados. Aprovecho estas palabras para agradecer también a D. Alfonso García Pérez, Catedrático de estadística en la UNED el haberme enseñado metodología. Siempre está dispuesto para reconducir mis errores. Y ya en mis años de universitario, agradecer especialmente a dos personas su amor por la medicina, sus enseñanzas y su manera particular de trabajar con enfermos. Gracias a D. José Luis Balibrea Cantero, que aún siendo cirujano, supo transmitir como nadie los valores que debe tener un buen médico; y a D. Manuel Luque Otero, mi tutor en Patología General. Con él dí mis primeros pasos en propedéutica y de él me llegó el interés por la hipertensión arterial y el riesgo vascular.

Para terminar, no puedo dejar de agradecer en primer lugar a D. Juan Carlos Bureo Dacal, médico internista que me enseñó la especialidad en mis años de residencia, del que aprendí de verdad a tratar enfermos como internista y el que me insistió en dedicar parte del esfuerzo a la



investigación sin abandonar la asistencia. Sin su ayuda es posible que no estuviera donde estoy. En segundo lugar a D. N. Roberto Robles-Monteoliva, el director de la presente tesis. Desde el momento que me abrió la puerta de su despacho ha sabido reconducir mis errores. Su experiencia en nefrología y en riesgo vascular han sido fundamentales para el desarrollo de este escrito. Gracias por acceder a dirigir este trabajo.

Nulla dies sine línea

(Ningún día sin una línea)

Plinio el viejo.



## ÍNDICE

	Página
<b>1. INTRODUCCIÓN.</b>	13
<b>a. HOMEOSTASIS DEL ÁCIDO ÚRICO.</b>	15
<b>1.a.1. PRODUCCIÓN.</b>	15
<b>1.a.2. ELIMINACIÓN.</b>	16
<b>b. ÁCIDO ÚRICO Y RIESGO VASCULAR.</b>	18
<b>i. Fisiopatología.</b>	19
<b>ii. Prevención primaria.</b>	21
<b>iii. Prevención secundaria.</b>	23
<b>b. PAPEL NEUROPROTECTOR DEL ÁCIDO ÚRICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR.</b>	23
<b>c. RELACIÓN DEL ÁCIDO ÚRICO CON EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.</b>	26
<b>2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.</b>	29
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.</b>	33
<b>a. METODOLOGÍA.</b>	35
<b>i. Pacientes.</b>	35
<b>ii. Criterios de inclusión.</b>	35
<b>iii. Criterios de exclusión.</b>	35
<b>iv. Variables del estudio.</b>	36
<b>v. Seguimiento.</b>	36
<b>vi. Análisis de los datos.</b>	36
<b>b. PROCEDIMIENTO.</b>	37
<b>c. DEBILIDADES Y FORTALEZAS.</b>	37
<b>4. EL ÁCIDO ÚRICO EN LA FASE AGUDA DEL ICTUS ISQUÉMICO.</b>	39

a. OBJETIVOS.	41
b. MATERIAL Y MÉTODOS.	41
c. RESULTADOS.	43
d. DISCUSIÓN.	52
5. RELACIÓN ENTRE ÁCIDO ÚRICO Y GROSOR ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEO EN ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ATEROTROMBÓTICA.	55
a. OBJETIVOS	57
b. MATERIAL Y MÉTODOS	61
c. RESULTADOS	63
d. DISCUSIÓN	71
6. EL ÁCIDO ÚRICO COMO MARCADOR PRONÓSTICO A UN AÑO EN PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO	75
a. OBJETIVOS	77
b. MATERIAL Y MÉTODOS	78
c. RESULTADOS	81
d. DISCUSIÓN	91
7. RESUMEN FINAL	95
8. BIBLIOGRAFÍA	105
9. ANEXOS	123

# **1-INTRODUCCIÓN**



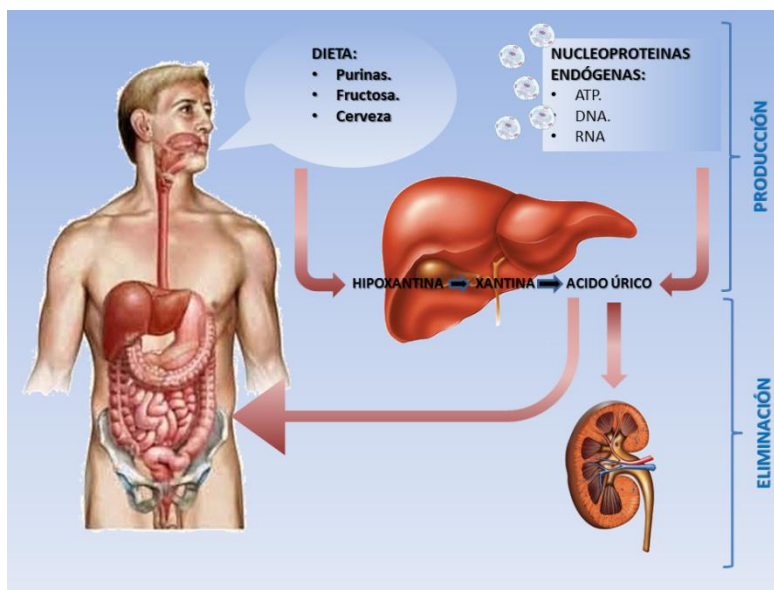
## 1. INTRODUCCIÓN.

El ácido úrico es un ácido orgánico heterocíclico ( $C_5H_4N_4O_3$ ) con un peso molecular de 168 Da. Es el producto final de un pool exógeno de purinas procedentes de la dieta y del metabolismo de las purinas endógenas procedentes del turnover celular. Los niveles de ácido úrico en el humano dependen del grado de producción de un lado y del de eliminación por otro. En otros mamíferos, el ácido úrico no es el producto final de la degradación de las purinas, sino que a través de un enzima denominado uricasa, éste se degrada a alantoina, producto que es más fácilmente eliminado por el riñón. El hecho de que los seres humanos carezcamos de este enzima no está claro, pero puede ser un mecanismo adaptativo en nuestra evolución.

### 1.a HOMEOSTASIS DEL ÁCIDO ÚRICO

#### 1.a.1. PRODUCCIÓN.

La producción de ácido úrico en nuestro organismo resulta de la metabolización endógena (fundamentalmente del DNA, RNA y ATP) resultante del turnover celular, y del aporte exógeno procedente de las purinas de los alimentos que se metabolizan a ácido úrico en el intestino de tal manera que la cantidad de purinas que consumimos en nuestra dieta afectan directamente



a la producción de ácido úrico [1,2]. Además de las purinas, otros compuestos que pueden afectar a la producción intestinal son la fructosa y la cerveza [3], (Figura 1).

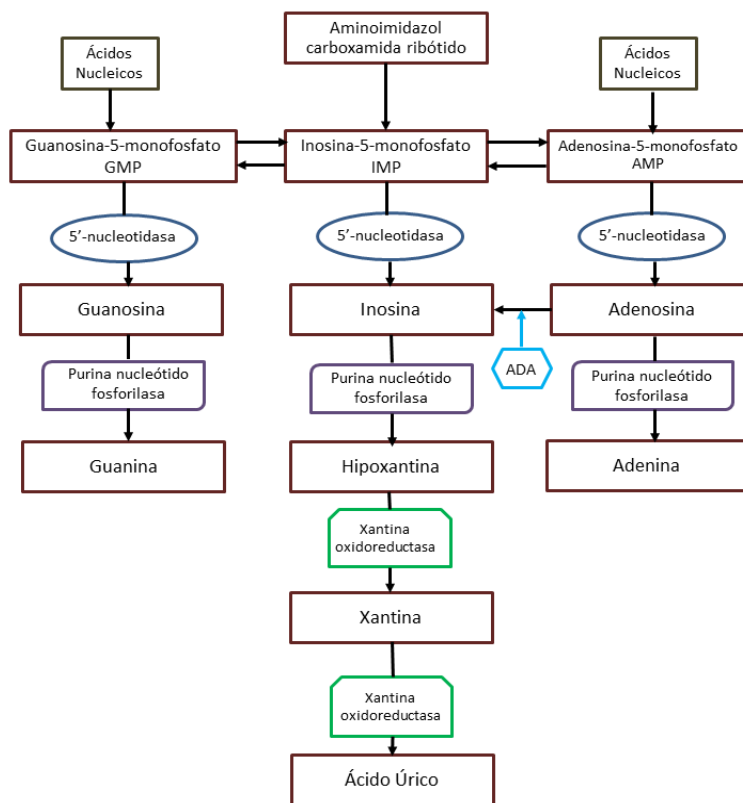
En cuanto al catabolismo de las purinas (figura 2), producción endógena, este comienza con la

degradación de los nucleótidos/desoxinucleótidos más fosfato inorgánico por la acción de la 5'-nucleotidasa, que regula el pool de estos nucleótidos en las células [4]. Los productos resultantes son la guanósina, inosina y adenosina. La purina nucleótido fosforilasa metaboliza la guanósina a guanina, la adenosina a adenina y la inosina a hipoxantina. Además la adenosina puede pasar a inosina por la acción de la adenosindeaminasa (ADA), que existe en todos los tejidos humanos pero es preponderante en el sistema linfático (bazo, ganglios linfático y timo). Este enzima juega



un papel esencial en el desarrollo del sistema inmune, causando su deficiencia el síndrome de inmunodeficiencia combinada severa. Finalmente, la xantina oxidoreductasa (XOR) cataliza los últimos dos pasos del catabolismo de las purinas en humanos. En particular cataliza la oxidación de la hipoxantina a xantina y de ésta a ácido úrico con la simultánea reducción de NAD<sup>+</sup> u oxígeno.

### FORMACIÓN DEL ÁCIDO ÚRICO



Esta enzima existe en dos formas:

- Xantina dehidrogenasa, que prefiere NAD<sup>+</sup> como aceptor de electrones.
- Xantina oxidasa, que prefiere el oxígeno como aceptor. En este caso se producen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y anión superóxido que son especies reactivas de oxígeno y causantes de citotoxicidad [5]

El incremento de la actividad de la XOR se ha relacionado con la hipertensión, la dislipemia, la diabetes mellitus y la arteriosclerosis.

#### 1.a.2. ELIMINACIÓN

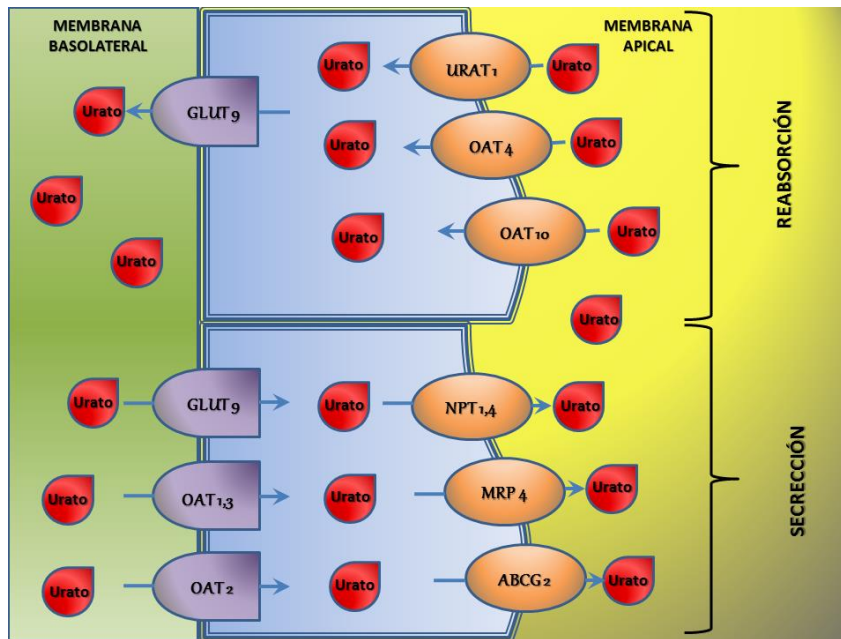
La eliminación del ácido úrico se realiza mediante dos vías, la renal y la extra-renal, de tal forma que el aclaramiento total de urato es la suma del aclaramiento de estas dos vías. Se trata de un proceso dinámico mediado por múltiples transportadores situados en el túbulo proximal renal, glándulas salivales y mucosa intestinal.

El riñón es responsable de aproximadamente el 60-65% de la eliminación diaria de ácido úrico, no obstante, tras la filtración en el glomérulo, una gran parte del mismo es reabsorbido en el

túbulo contorneado proximal (90-93%). Asimismo, también existe una secreción tubular de urato que no está claro si ocurre o no de forma concomitante con la absorción [6].

### Reabsorción

En general, se sabe que en la orina se excreta menos del 10% del urato filtrado, por lo que la reabsorción del mismo juega un papel importante en la homeostasis del ácido úrico. Los principales transportadores (figura 3) se describen a continuación:



- URAT 1: es uno de los dos transportadores más importantes. Se trata de una proteína con 12 dominios transmembrana situada en la zona apical del túbulo proximal. Se ha demostrado un papel importante de este

Figura 3: Canales transportadores de ácido úrico en el riñón

transportador en el desarrollo de la hiperuricemia y la gota [7].

- GLUT 9: este transportador se sitúa en la membrana basal (figura 3), constituyendo el otro transportador fundamental para la reabsorción del urato. Igualmente se ha relacionado con estados de hiperuricemia y gota [8].
- OAT 4: (Organic anion transporter 4), se encarga del transporte de aniones orgánicos incluyendo hormonas y varios fármacos. Se expresa en la membrana apical y comparte secuencia con URAT 1 [9]. Es capaz de reabsorber urato estando implicado de la misma manera en el desarrollo de hiperuricemia y gota [10].
- OAT 10: también presente en la parte apical de la célula del túbulo proximal, realiza el transporte de urato con baja afinidad. Al igual que URAT 1 el transporte se estimula por el intercambio de lactato y nicotinato. En este caso, no se ha objetivado relación con la hiperuricemia ni con la gota [7].

### ***Secreción tubular***

A parte del urato que se filtra en el glomérulo, el túbulo renal puede además secretar cierta cantidad de éste, siendo el aclaramiento renal final mayor que el derivado exclusivamente de la filtración glomerular. Esta secreción también ocurre en el túbulo proximal, y los transportadores asimismo se sitúan en la membrana basolateral (figura 3), realizando el paso del urato desde el líquido intersticial al interior de la célula del túbulo y en la membrana apical que lo transportaría desde el interior de la célula a la luz del túbulo.

Los transportadores apicales son el ABCG2, NPT1, NPT4 y MRP4. De ellos, los asociados con estados de hiperuricemia y gota son el ABCG2, NPT1 y NPT4 [7,11]. Además, en el caso de ABCG2, parece que su expresión es mucho mayor a nivel intestinal donde intervendría en la excreción del urato en esta localización y su papel a nivel renal está aún poco definido.

Por otra parte, los transportadores involucrados en la membrana basolateral están aún por definir más exhaustivamente. Parece que OAT 1, 2 y 3 han demostrado *in vitro* que pueden introducir urato en la célula desde el espacio intersticial [12], no obstante, no se dispone de datos genéticos que verifiquen *in vivo* un papel para estos transportadores en la homeostasis del ácido úrico.

Finalmente, aunque GLUT 9 se ha mostrado como un exportador de urato desde el interior celular al espacio intersticial, parece que puede igualmente funcionar como un importador, con un papel en la secreción, de hecho, *in vitro* se ha podido demostrar que este receptor puede actuar tanto como importador como exportador del urato [13].

### ***Eliminación extra-renal***

Aproximadamente un 65% del aclaramiento del urato producido al día se elimina por vía renal y por tanto el restante se aclara por otras vías de las que la más importante es a intestinal, en la que se ha involucrado al transportador ABCG2 ya mencionado [14] junto con el NPT5.

#### **1.b. ÁCIDO ÚRICO Y RIESGO VASCULAR**

La hiperuricemia se ha relacionado con el riesgo vascular, de hecho, niveles elevados de ácido úrico se han asociado con la incidencia y progresión de una amplia variedad de enfermedades micro y macrovasculares. En la tercera encuesta del NHANES (National Health and nutrition examination survey) se observó un incremento del riesgo de mortalidad y de mortalidad cardiovascular en personas con niveles elevados de ácido úrico [15], incluso tras ajustarlo con factores demográficos y otras comorbilidades. Sin embargo, es difícil establecer si esta

asociación está correlacionada con un potencial deterioro de la función renal, o con un aumento de la insulinoresistencia por ejemplo, de hecho, un meta-análisis que buscó esta asociación no la encontró o lo hizo con muy escasa potencia [16].

Estas variaciones en los resultados se han relacionado con diferencias en las poblaciones de estudio o con la metodología estadística, el caso es que la asociación del ácido úrico con la fisiopatología o con el pronóstico cardiovascular permanece controvertida.

Para resumir el estado actual describiremos aspectos fisiopatológicos que puedan justificar esta asociación y trabajos publicados que buscan la asociación con riesgo y mortalidad cardiovascular.

### **1.b.i Fisiopatología**

En la tabla 1 se muestran los diferentes factores asociados a los niveles elevados de ácido úrico.

---

**Tabla 1: Factores asociados con niveles elevados de ácido úrico**

**Sexo (varones)**

**Edad (ancianos)**

**Hipertensión arterial**

**Niveles altos de colesterol**

**Índice de masa corporal elevado**

**Uso de diuréticos**

**Ingesta de alcohol, carne o marisco**

**Influencia genética en determinados grupos étnicos y raciales**

---

Estas asociaciones, bien descritas, confunden en ocasiones por su complejidad en la asociación con un mayor riesgo cardiovascular. Por ejemplo, los diuréticos tiazídicos pueden inducir hiperuricemia y elevar igualmente los niveles de glucemia y de colesterol [17] o la

hiperinsulinemia, componente clave del síndrome metabólico, es causante de un incremento de la reabsorción renal de sodio y de ácido úrico, el primero de ellos pudiendo relacionarse con la hipertensión [18]. En cualquier caso, algunos autores postulan que el ácido úrico per se puede inducir la proliferación de las células del músculo liso vascular lo que conduciría a una enfermedad renal y vascular [19]. Este efecto, parece que se ve facilitado por la presencia de un transportador funcional de urato en las citadas células del músculo liso vascular [19].

Por otra parte se ha relacionado igualmente al ácido úrico con la disfunción endotelial mediada por el complejo xantino oxidoreductasa (XOR). Como ya se ha visto, el ácido úrico es catalizado por la oxidación de hipoxantina a xantina y ésta a ácido úrico por este complejo enzimático, que en esta reacción produce especies reactivas de oxígeno (ROS). La actividad de XOR genera productos tanto oxidantes como anti-oxidantes [20], dependiendo entre otros factores del pH, la presión de oxígeno o la concentración de purinas. En este contexto, la disfunción endotelial vendría mediada por las ROS, que desarrollan un papel relevante en el proceso inflamatorio y en la regulación de la función vascular.

Como se observa en la figura 4, los principales factores de riesgo para la generación de

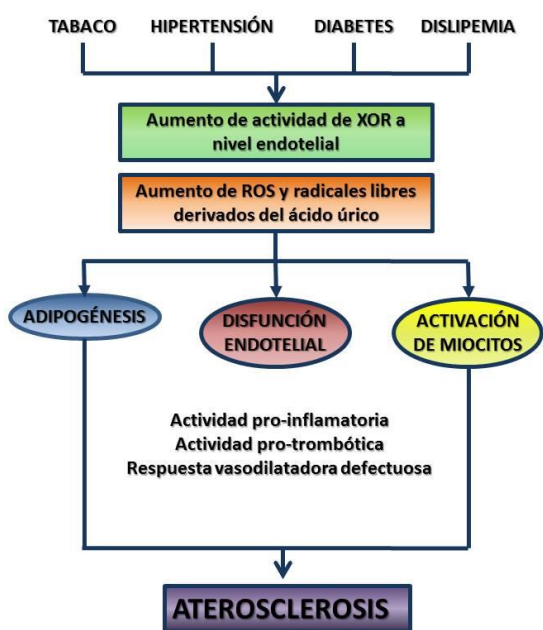


Figura 4: Relación entre los factores de riesgo vascular y la actividad de XOR para el desarrollo de la aterosclerosis.

arteriosclerosis como son el tabaquismo, la dislipemia, la hipertensión arterial o la diabetes pueden desencadenar una disfunción endotelial en parte mediada por el estrés oxidativo derivado de la actividad de XOR [21].

Además, el complejo XOR se ha asociado con la diferenciación celular conduciendo a más adipogénesis [22], así como a la mayor producción de MCP-1 (proteína quimioatrayente de monocitos) en las células de músculo liso arteriolar tras la proliferación y la migración de las mismas [23]. En la figura 5, se resume el papel del complejo XOR en la diferenciación celular y la adipogénesis.

Por último, la hiperuricemia se ha asociado con niveles elevados de marcadores de inflamación

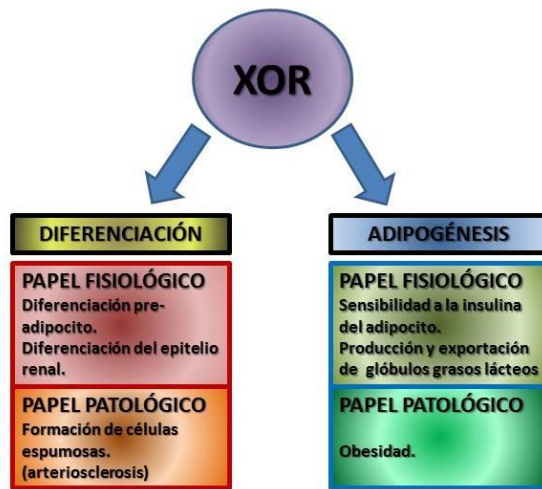


Figura 5: Papel de XOR en la diferenciación celular y adipogénesis (Modificado de [23]).

sistémica tales como la proteína C reactiva y el factor de necrosis tumoral alfa [24].

En este contexto, y en relación a la progresión de la enfermedad por depósito de ácido úrico podemos diferenciar varios estadios:

- Estadio 1: Hiperuricemia asintomática. Cuando la concentración de ácido úrico supera los 6.8mg/dl, los cristales de urato pueden comenzar a depositarse en los

tejidos, contribuyendo al daño orgánico.

- Estadios 2 y 3: Gota aguda y períodos intercríticos. Se generan depósitos de urato alrededor de las articulaciones. Algún desencadenante como un traumatismo puede desencadenar la crisis dolorosa de gota, no obstante, entre los ataques, los depósitos de cristales están presentes en el líquido articular, periarticular, constituyendo un nicho para futuros ataques.
- Estadio 4: gota avanzada. Cuando el depósito de cristales continúa acumulándose, se desarrolla una artropatía crónica.

En relación con la asociación entre hiperuricemia y riesgo vascular se ha observado en múltiples estudios una correlación específica en cualquier estadio de progresión de la enfermedad por depósito.

### **1.b.i.i. ÁCIDO ÚRICO Y RIESGO VASCULAR EN PREVENCIÓN PRIMARIA**

La asociación entre el ácido úrico y riesgo cardiovascular en población general es controvertida. Mientras algunas cohortes como Framingham no mostraron esta asociación de forma estadísticamente significativa tras ajustar por otros factores de riesgo [25], hallazgos que se confirmaron en otros registros como el del British Regional Heart Study [27], en otras cohortes como la del NHANES 1 (First National Health and Nutrition Examination Survey) con seguimiento de 16.4 años sí que lo encontró con un HR de 1.09 (IC95%: 1.02-1.18) para hombres y un HR de 1.26 (IC95%: 1.16-1.36) para mujeres por cada aumento de 1 mg/dl de ácido úrico [28].

### ➤ **Hipertensión arterial**

El ácido úrico sí se ha asociado de forma significativa con el riesgo de desarrollar hipertensión arterial (HTA), incluso cuando se ajusta por variables como la disfunción renal, insulinoresistencia o niveles de lípidos. En el Normative Aging Study [29], 892 hombres desarrollaron HTA en una media de 21.5 años de seguimiento. El nivel de ácido úrico predijo el desarrollo de HTA ajustado a la edad (RR 1.1, IC95%: 1.06-1.15,  $p < 0.001$ ). Esta relación, sin embargo, es más potente en poblaciones jóvenes, perdiéndose significación en poblaciones ancianas [30,31], posiblemente porque la duración de la HTA es mayor y hay un mayor número de factores de riesgo añadidos que actúan como variables confusoras. En un reciente meta-análisis [31] el riesgo de presentar HTA se incrementó en un 13% por cada 1 mg/dl de aumento de ácido úrico. Como se puede observar en la figura 6, se confirmó una asociación más fuerte en jóvenes, posiblemente porque en poblaciones más añosas el mecanismo principal de desarrollo de la HTA es más sal-dependiente. También se confirmó una asociación mayor en mujeres que en hombres. En general, en la edad media adulta, los hombres suelen tener 1mg/dl más de ácido úrico que las mujeres, sin embargo en ellas, estos niveles se elevan con la menopausia, por eso, el impacto fisiológico de tener hiperuricemia podría ser mayor en el sexo femenino.

### ➤ **Enfermedad coronaria**

En este caso, el ácido úrico no parece estar asociado significativamente con un incremento de riesgo de padecer enfermedad coronaria en población general como han publicado diversos estudios como Framingham [32]. En el Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), en población con un riesgo vascular por encima de la media, se objetivó un incremento del riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria y mortalidad por cualquier causa en personas con gota versus pacientes sin ella durante 17 años de seguimiento. Sin embargo, la asociación entre hiperuricemia y mortalidad cardiovascular fue muy débil [33]. En algunos metanálisis recientemente publicados [34,36] la hiperuricemia incrementa de forma modesta el riesgo de enfermedad coronaria y la mortalidad total, permaneciendo esta asociación controvertida en el momento actual.

### ➤ **Enfermedad cerebrovascular**

La relación entre los niveles de ácido úrico y la incidencia de ictus igualmente es controvertida. Muchos de los estudios prospectivos realizados han mostrado una asociación modesta pero significativa, no obstante, el hecho de que la hiperuricemia tenga una fuerte relación con el

desarrollo de hipertensión arterial y ésta con la incidencia de enfermedad cerebrovascular puede confundir los resultados.

Igualmente a la enfermedad coronaria, varios metanálisis publicados hasta el momento muestran una discreta asociación entre los niveles de ácido úrico y la incidencia de enfermedad cerebrovascular y mortalidad [37,38], con un RR de 1.22 (1.02-1.46) para la incidencia y un RR de 1.33 (1.24-1.43) para la mortalidad, siendo más elevados ambos cuando los sujetos son del sexo femenino.

#### ➤ ***Diabetes, síndrome metabólico y obesidad***

Las concentraciones elevadas de ácido úrico se han relacionado tradicionalmente con el síndrome metabólico [39], inicialmente considerado como un hecho secundario. En la actualidad parece claro que juega un papel causal en este síndrome, ya que se ha observado que las elevaciones de la concentración de ácido úrico preceden a la insulinoresistencia, a la diabetes mellitus tipo 2 y a la obesidad [40-43].

Se han sugerido dos mecanismos para el desarrollo de este síndrome metabólico:

- Disfunción endotelial inducida por la hiperuricemia que conduce a una reducción de la vasodilatación producida por el óxido nítrico, estimulada por la insulina en el músculo esquelético y como consecuencia una reducción de la captación de glucosa.
- Cambios inflamatorios y por estrés oxidativo inducidos por el urato intracelular en los adipocitos.

En relación a la diabetes mellitus tipo 2, la hiperuricemia podría ser un factor de riesgo, pero una relación causal es controvertida. De hecho, existen estudios que encuentran tal asociación, otros que no lo hacen e incluso algunos lo que encuentran es una asociación inversa.

#### ➤ ***Otros***

Se han descrito más asociaciones entre los niveles elevados de ácido úrico y la incidencia de entidades tales como la insuficiencia cardíaca, la hipertrofia del ventrículo izquierdo o la fibrilación auricular, así como su relación con otros marcadores de inflamación sistémica como la proteína C reactiva o el tumor de necrosis tumoral alfa [44,24] así como con los monocitos CD14+ [24].

### ***1.b.i.i.i. ÁCIDO ÚRICO Y RIESGO VASCULAR EN PREVENCIÓN SECUNDARIA***



De nuevo en pacientes que han sufrido algún evento cardiovascular, los niveles de ácido úrico emergen como un indicador de peor pronóstico, así, tras un infarto de miocardio, los niveles elevados de ácido úrico se asociaron de forma independiente con la mortalidad a los 30 días y a largo plazo [45], existiendo además una correlación con la clasificación de Killip. Otros estudios de forma similar han demostrado un incremento del riesgo de muerte en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo [46], sin embargo, la relación de estos niveles con nuevos eventos coronarios o cardiovasculares (ictus) no está tan clara.

En cuanto a los pacientes que han sufrido un ictus isquémico, el papel del ácido úrico como indicador pronóstico también es controvertido. Como se verá más adelante, parece que el ácido úrico juega un papel protector en la fase aguda de la enfermedad cerebrovascular. En este sentido, un reciente metanálisis de los estudios hasta la fecha con un total de 8131 ictus isquémicos mostró que este efecto neuroprotector era beneficioso tras un ictus isquémico en cuanto al pronóstico de estos pacientes [47]. Sin embargo, otros estudios han mostrado que los niveles elevados de ácido úrico se asocian con un incremento significativo de muerte por causa cardíaca [48], e igualmente se mostraron predictores en otro estudio con una mediana de seguimiento de 2.9 años con un incremento del riesgo de presentar nuevos eventos cardiovasculares [49].

Por último, en pacientes ya diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2, la presencia de niveles elevados de ácido úrico plasmático se han relacionado con la presencia en los mismos de un síndrome metabólico [50], de aparición de hipertensión, así como de ser un predictor de incremento de la mortalidad cardiovascular [51].

### ***1.c. PAPEL NEUROPROTECTOR DEL ACIDO URICO EN LA FASE AGUDA DEL ICTUS ISQUÉMICO***

El papel que el ácido úrico puede tener en la fase aguda del ictus isquémico ha sido estudiado en varios análisis que han vertido resultados controvertidos. Sin embargo, se sabe que el ácido úrico es uno de los más importantes antioxidantes plasmáticos, contribuyendo a la recogida de aproximadamente dos tercios de sus radicales libres [52] actuando como protector de los nervios periféricos frente al daño producido por el estrés oxidativo [53].

A nivel cerebral, se sabe que sus fuentes de antioxidantes endógenos son menores que los que tienen otros órganos, lo que lo hace más vulnerable al daño por estrés oxidativo [53], el cual, es especialmente relevante en situaciones de isquemia aguda, lo que podría hacer más beneficiosos a los niveles elevados de ácido úrico en estas circunstancias.

Como se ha venido mostrando hasta ahora, la asociación entre la concentración de ácido úrico y el riesgo cardiovascular ha sido reconocida durante muchos años, si bien, su relación con la enfermedad cerebrovascular es poco conocida. En años recientes, una serie de estudios epidemiológicos han podido demostrar, como se ha referido, una relación entre los niveles de ácido úrico y la incidencia de ictus tanto isquémicos como hemorrágicos [37,38], así como una relación con el incremento de la mortalidad tras el episodio [37]. Sin embargo, se han publicado otros estudios en pacientes que han sufrido un ictus isquémico, donde se objetivó un peor pronóstico funcional medido por la escala de Ramson modificada, ictus recurrentes, o eventos cardiovasculares a los 14 y 365 días tras el episodio en aquellos pacientes cuyos niveles de ácido úrico eran más bajos [54] y Sergio Amaro et al, igualmente reportaron una cohorte de 317 pacientes con ictus tratados con trombolisis en los que los niveles elevados de ácido úrico, se correlacionaron con los pacientes que obtuvieron un pronóstico funcional excelente medido nuevamente por la escala de Ramson [55].

Como ya se ha referido, los posibles mecanismos que implican a los niveles de ácido úrico con el potencial efecto neuroprotector en este tipo de pacientes, tiene que ver con su papel antioxidante [52].

Como se refleja en el gráfico, la disfunción mitocondrial producida como consecuencia de la isquemia, conduce a la mayor producción de radicales libres. En una fase posterior, o subaguda, el estrés oxidativo producido por los radicales libres y la excitotoxicidad mediada

fundamentalmente por glutamato y NaCN, llevarían a un proceso de apoptosis celular y muerte neuronal. Se sabe que en estas condiciones de isquemia se incrementa la degradación de ATP (adenosín trifosfato) a adenina y xantina. Esta degradación está mediada como se ha visto por el complejo XOR, vía oxidasa, con la

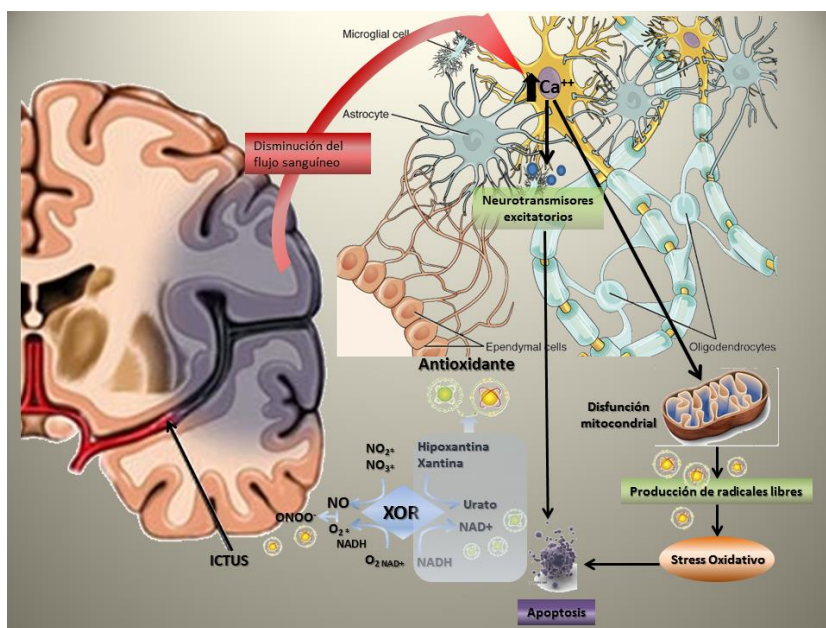


Figura 6: Efecto neuroprotector en la fase aguda del ictus isquémico.

consiguiente generación de NADPH que estimularía a la NADPH oxidasa actuando como antioxidante [56]. Además se ha demostrado también que el ácido úrico protege contra la citotoxicidad suprimiendo el acúmulo de radicales libres y al peroxidación lipídica de las membranas [57] mecanismo que también puede contribuir de forma beneficiosa en el caso de los pacientes afectos por una isquemia cerebral.

En definitiva, el ácido úrico en este tipo de patología puede actuar como antioxidante, siendo esta función responsable de la recanalización del sistema arterial y de la disminución del volumen del infarto. En el año 2014, se puso en marcha el ensayo clínico URICO-ICTUS [58] para ver si existía una mejoría funcional en pacientes con ictus isquémico a los que al tratamiento trombótico se añadía 1000mg de ácido úrico diluido endovenoso, mostrando en sus resultados un efecto beneficioso funcional marginal en la rama que se trató con ácido úrico, si bien, en la resonancia magnética practicada a los 3 días del ictus no se objetivaron variaciones significativas en lo referente al volumen del infarto en la rama de tratamiento con ácido úrico versus placebo. Este tipo de ensayo se ha reproducido [59] con resultados contradictorios, lo que añade más controversia al tema.

#### ***1.d. RELACIÓN DEL ÁCIDO ÚRICO CON EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.***

La asociación entre hiperuricemia y enfermedad renal se conoce desde hace tiempo. Aunque algunas observaciones iniciales sugirieron un papel causal del ácido úrico sobre la enfermedad renal, la hiperuricemia acabó por considerarse finalmente como un marcador de enfermedad renal, más que un factor de riesgo para su desarrollo, debido entre otros factores, a la falta de homogeneidad a la hora de definir la enfermedad renal crónica (ERC).

Actualmente, la ERC se define como las anomalías tanto en la estructura como en la función renal que persisten al menos tres meses y que tienen implicaciones para la salud [60,61]. Estas anomalías incluyen el descenso del porcentaje del filtrado glomerular (GFR) por debajo de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> o evidencia de uno o más marcadores de daño renal (albuminuria, anomalías en el sedimento urinario, anomalías en los electrolitos, anomalías estructurales renales detectadas por biopsia o por imagen, o antecedentes de trasplante renal).

La ERC ha emergido como un problema de salud pública a nivel mundial, pero que afecta más frecuentemente a países en desarrollo. En relación con el riesgo vascular, la ERC se asocia con un incremento entre 8 a 10 veces mayor de mortalidad, e incluso de muerte prematura [62].

Por tanto es imprescindible tanto la prevención como la detección precoz de ERC, que en determinadas poblaciones como en los ancianos se hace más difícil, estando actualmente

basada en criterios arbitrarios que se fundamentan en un filtrado glomerular menor de 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> según algunas estimaciones como el nomograma de Cockcroft y Gault [63] y que en ocasiones no discrimina entre la disminución fisiológica del filtrado glomerular secundaria a la edad y una verdadera insuficiencia renal crónica. Es por eso que en este trabajo se utilizará un método de cribado que puede diferenciar la insuficiencia renal crónica de la disminución del filtrado glomerular que acompaña al proceso de envejecimiento basado en la fórmula HUGE (Hematocrito-Urea-GÉnero) [64]. Es posible que estos nuevos métodos de cribado seleccionen mejor a los pacientes con ERC real y permita con una mayor fiabilidad una relación entre la hiperuricemia y la ERC.

A pesar de estos problemas algunos estudios como el German Chronic Kidney Disease (GCKD) study [65], mostraron un incremento de la incidencia de hiperuricemia, con o sin depósito de ácido úrico que iba en paralelo con el descenso del filtrado glomerular, o incluso con el grado de desarrollo de albuminuria. Además, diferentes estudios de cohortes de nuevo han aportado información sobre el papel predictor de la hiperuricemia sobre la incidencia de ERC y el deterioro de la función renal [66]. No obstante, y de forma similar a lo comentado en relación al riesgo cardiovascular, existen potenciales factores de confusión (el desarrollo de hipertensión arterial por el ácido úrico, la utilización de diferentes diuréticos que de un lado elevan los niveles de ácido úrico y de otro disminuyen el filtrado glomerular) que debilitan esta asociación. En este sentido, un estudio prospectivo en voluntarios sanos seguidos a siete años volvió a demostrar una asociación con la incidencia de enfermedad renal (GFR estimado < 40ml/min/1.73m<sup>2</sup>) de tal forma que para niveles de ácido úrico entre 7 y 8.9 mg/dl, la OR fue de 1.74 (IC95% 1.45-2.09) [67].

Un último metaanálisis publicado recientemente muestra una asociación aunque débil entre la hiperuricemia y el desarrollo de insuficiencia renal aguda [68], y diferentes pequeños estudios han explorado el impacto del tratamiento con inhibidores de XOR en el pronóstico renal con resultados variables [69,70]. De forma similar, se ha llevado a cabo un estudio con Febuxostat, un inhibidor no purínico selectivo de XOR para ver los efectos del fármaco sobre el GFR en 443 adultos con enfermedad renal crónica estadio 3 e hiperuricemia asintomática, donde no se ha observado ningún efecto sobre la función renal [71]

Los mecanismos fisiopatológicos propuestos involucrados en el deterioro de la función renal producida por la hiperuricemia se resumen en la figura 7. Se sabe que unos niveles de ácido úrico por encima de 7.2mg/dl se asocian con un engrosamiento de la pared de la arterial renal y con desarrollo de hialinosis, cuadro anatomopatológicamente consistente con una arteriopatía renal [72]. Además, datos preclínicos han sugerido que la hiperuricemia induce daño renal a través de múltiples mecanismos independientes del depósito de cristales que se relacionan con

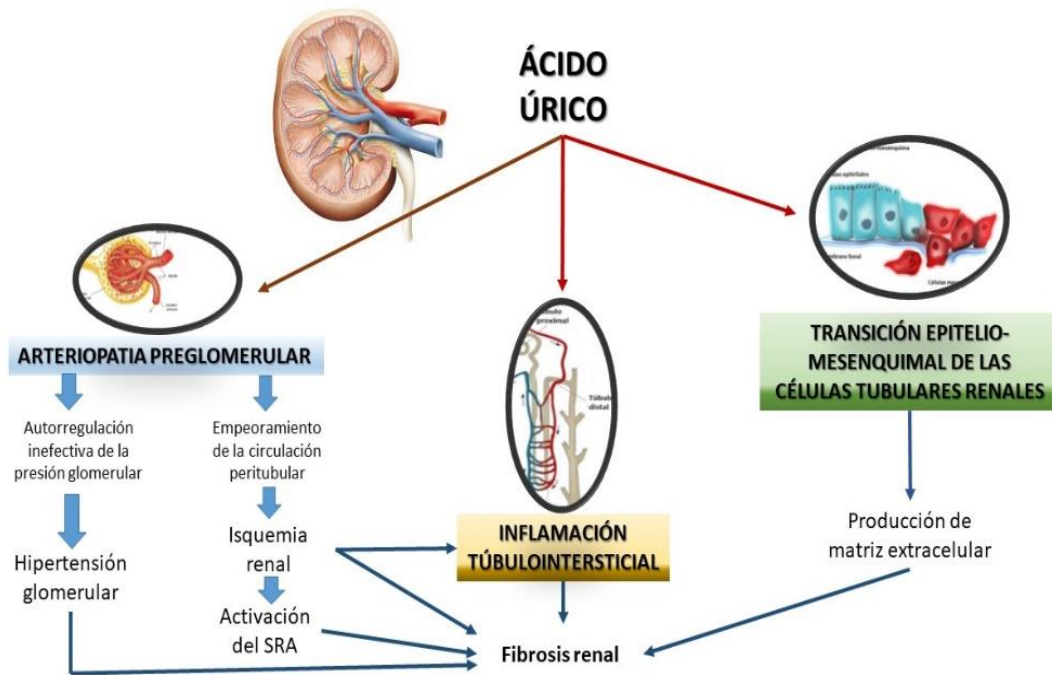


Figura 7: Mecanismos responsables de la disfunción renal mediada por el ácido úrico

la vasoconstricción renal mediada por disfunción endotelial, inflamación y activación del sistema renina-angiotensina [72,73]. De la misma manera, la hiperuricemia se ha asociado también a fibrosis túbulo-intersticial, inflamación renal por aumento de la producción sistémica de citocinas como TNF-alfa y aumento de la expresión local de quimioquinas (MCE-1) y de ciclooxigenasa-2 en los vasos sanguíneos así como con arteriopatía aferente renal [74]

## **2- HIPÓTESIS DE TRABAJO**



## **2- HIPÓTESIS DE TRABAJO**

En base a lo establecido anteriormente, la hipótesis principal del presente trabajo es que los niveles de ácido úrico séricos juegan un papel dual en los pacientes que sufren un evento cerebrovascular agudo isquémico:

- Valorar los efectos neuroprotectores en la fase aguda de los niveles de ácido úrico, por su potencial antioxidante, evitando un mayor daño en el parénquima cerebral.
- Analizar si los mismos niveles pueden determinar un peor pronóstico cardiovascular a medio plazo siendo parcialmente responsables de la enfermedad en la pared arterial y de un incremento de la mortalidad y eventos cardiovasculares de los pacientes cuyos niveles estén más elevados.
- Paralelamente, en cada uno de estos análisis se tratará de clarificar la relación de los niveles de ácido úrico con la presencia de enfermedad renal y las consecuencias que este vínculo pueden suponer para este tipo de pacientes.





# **3- MATERIAL Y MÉTODOS**



### **3.a. METODOLOGIA**

La base del proyecto es el registro de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica del hospital de Zafra, que comenzó a incluir pacientes en el año 2005 hasta el 2010 y del que se han realizado algunas publicaciones (Anexo 1). Por tanto se trata de estudio de cohortes retrospectivo basado en datos de un registro unicéntrico. Los pacientes han dado su consentimiento para la utilización de sus datos de forma anónima.

#### ***3.a.i. Pacientes***

Se han incluido pacientes ingresados en el servicio de medicina interna del hospital de Zafra con diagnóstico de ictus isquémico en fase aguda (transcurridas menos de 24 horas desde el inicio de los síntomas). El diagnóstico de ictus isquémico se ha establecido en base a la clínica y al examen radiológico. Todos los pacientes han sido clasificados según TOAST (Anexo 2) y valorado el daño neurológico con la escala NIHSS (Anexo 3). La valoración de la capacidad funcional se ha realizado conforme a la escala de Rankin modificada (Anexo 4). Finalmente se ha evaluado su comorbilidad mediante el índice de Charlson (Anexo 5) y de forma heterodoxa (son pacientes en prevención secundaria) se ha calculado la probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular a los cinco años conforme a las tablas establecidas por INDANA [75]. Se han seguido los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

#### ***3.a.ii. Criterios de inclusión***

- Pacientes que cumplen criterios establecidos de ictus isquémico, que firman consentimiento informado, mayores de 18 años y con menos de 24 horas de evolución de la enfermedad.
- Disponibilidad de al menos una analítica con perfil lipídico, renal y ácido úrico en las primeras 24 horas tras el ingreso.

#### ***3.a.iii. Criterios de exclusión***

- Pacientes que no firman consentimiento.
- Pacientes que no cumplen criterios diagnósticos (por ejemplo síncope de etiología incierta, epilepsias...)
- Pacientes con episodio índice desde cuyo inicio han transcurrido más de 24 horas.
- Pacientes con diagnóstico inicial de ictus hemorrágico o hemorragia subaracnoidea.
- Pacientes de los que no se dispone de datos analíticos.

### **3.a.iv. Variables del estudio**

Se han recogido por cada paciente variables demográficas, sexo y edad, así como antecedentes clínicos y tratamiento en el momento del ingreso.

Por otra parte se recogen variables de la exploración incluidas la presión arterial en el momento del ingreso y la frecuencia cardíaca. Como se ha mencionado se valora el daño neurológico (NIHSS), la capacidad funcional (Rankin) la comorbilidad (Charlson) y se estratifica su riesgo vascular a cinco años (INDANA)[75].

Se recogen variables analíticas incluyendo perfil lipídico, glucemia en ayunas, creatinina, estimación del filtrado glomerular por MDRD y presencia o ausencia de enfermedad renal por HUGO (Anexo 6, [64]).

### **3.a.v. Seguimiento**

El seguimiento de los pacientes se ha realizado a un año. A los tres meses en caso de no fallecimiento se dispone de una nueva valoración neurológica y funcional así como de un nuevo perfil con las variables analíticas previas. Se han recogido datos de reingreso, causa de reingreso, mortalidad y causa de mortalidad así como la fecha desde el ingreso índice en que estos eventos ocurrieron.

### **3.a.vi. Análisis de los datos**

El análisis de los datos se efectuará en función del estudio que se esté realizando y por tanto se describirá de forma más detallada en cada uno de los subanálisis. De forma general, se realizará análisis de las variables cuantitativas para objetivar criterios de normalidad y homocedasticidad así como posibles outliers. Se van a utilizar métodos estadísticos robustos, por tanto las variables cuantitativas se expresarán como medias recortadas un 20% y su dispersión vendrá expresada como MAD (median assumed deviation). La comparación de estas variables se realizará con test paramétricos en la medida que proceda, incluyendo transformación de la variable si esta lo permite, si finalmente no se pudiera se emplearían test no paramétricos. Las variables cualitativas u ordinales se expresarán como número absoluto y porcentaje. Se analizarán igualmente en busca de errores, y se compararán con el test de Chi cuadrado. Tras análisis univariante se construirán modelos multivariantes con regresión logística o de Cox según el caso. En los estudios de seguimiento se realizará curva de Kaplan Meier con análisis de significación por log-rank.

Este análisis se realiza con R versión 3.3.2. Se considera significación estadística cuando  $p < 0.05$ .

### **3.b. PROCEDIMIENTO:**

Para el primer análisis, hipótesis del efecto neuroprotector del ácido úrico, se tomarán los datos correspondientes al ingreso de los pacientes. Se agruparán los mismos en función de los cuartiles de ácido úrico y se comprobará la relación de estos con el daño neurológico y funcional en el ingreso de los mismos.

Para el segundo análisis, efecto del ácido úrico sobre el proceso vascular aterosclerótico, se tomarán exclusivamente los pacientes cuyo ictus esté relacionado con enfermedad vascular y por tanto se excluirán los pacientes con ictus embolígenos, de etiología indeterminada o de etiología asociada a otras enfermedades reumáticas. Se analizará la relación de los niveles de ácido úrico con el grosor íntima-media carotídeo, así como con su grado de estenosis.

Finalmente, en el tercer análisis (pronóstico a un año), se tomará de nuevo toda la cohorte, dividida en cuartiles de ácido úrico y se correlacionarán estos grupos con la presencia-ausencia de acontecimientos adversos tomados como end-point compuesto (mortalidad-reingreso por causa cardiovascular) y acontecimientos aislados (mortalidad, mortalidad cardiovascular, ingresos por causa cardiovascular).

### **3.c. DEBILIDADES Y FORTALEZAS**

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo utilizando datos de un registro, que inicialmente no fue diseñado para la realización del presente estudio, por tanto con las limitaciones de un estudio observacional y los posibles sesgos derivados de este tipo de estudios. En este sentido, se carecen de algunos datos que hubieran sido relevantes como la microalbuminuria o el índice de masa corporal de los pacientes. EL carácter unicéntrico del registro disminuye el valor a la hora de aplicar los resultados fuera de la población del estudio.

Por otra parte y como fortaleza, se cuenta con una población con una patología específica, valorada por un mismo investigador, lo que disminuye la variabilidad de los datos que al proceder de un único centro igualmente disminuye la variabilidad de los datos analíticos. La población de estudio es amplia por lo que puede aumentar el poder estadístico y los test a utilizar serán robustos lo que añade valor al estudio.



**4- EL ÁCIDO ÚRICO EN LA  
FASE AGUDA DEL ICTUS  
ISQUÉMICO.**





#### **4.a OBJETIVOS.**

Como se ha referido en la introducción el ácido úrico se ha relacionado con la enfermedad cardiovascular y en concreto con la aparición de factores de riesgo que tienen que ver con el ictus isquémico como son la hipertensión, la obesidad o la diabetes mellitus. Sin embargo, el efecto del ácido úrico en relación al ictus isquémico es más controvertida. Un estudio retrospectivo en Glasgow observó un peor pronóstico y más eventos vasculares en aquellos pacientes que tuvieron un ictus isquémico [49], y por otra parte otros estudios han mostrado una relación beneficiosa de los niveles elevados de úrico en la fase aguda [54,55]. A parte de estos efectos igualmente el ácido úrico, como también se ha mostrado, puede resultar deletéreo para la función renal [68], y sin embargo, la mayoría de estudios sobre ictus no han tenido en cuenta este aspecto que podría de alguna manera influir en sus resultados. De acuerdo con todo lo expuesto, los objetivos del presente análisis son investigar la relación entre los niveles de ácido úrico en la fase aguda del ictus isquémico de acuerdo con la presencia/ausencia de enfermedad renal y el pronóstico clínico durante el ingreso de estos pacientes.

#### **4.b. MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se ha utilizado el registro de pacientes ingresados con ictus isquémico del hospital de Zafrá como se menciona en la sección correspondiente. Para la evaluación del pronóstico se han utilizado la escala NIHSS que mide daño neurológico (Anexo 3), y la escala de Rankin (Anexo 4) que informa de la capacidad funcional de los pacientes. La evaluación del daño renal se ha definido de dos maneras: la primera en base a la estimación del filtrado glomerular (eGFR) de acuerdo con la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)[76], incluyendo como insuficiencia renal a aquellos pacientes cuyo eGFR estuviera por debajo de  $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  en los tres meses previos al ingreso índice; la segunda forma se ha realizado a partir de la fórmula HUGO [64].

## Estadística

Se ha dividido la muestra según los cuartiles de la distribución de ácido úrico, siendo el primer cuartil (Q1) el que incluye a pacientes con niveles más bajos y el cuarto (Q4) el que incluye a los pacientes con niveles más elevados.

Se han empleado métodos robustos que suavizan las desviaciones que pueden producir los outliers. Las variables cualitativas y categóricas se expresan como número absoluto y porcentaje, y para compararlas se ha utilizado el test de Chi-cuadrado. Los datos cuantitativos se expresan como media recortada 20% y desviación absoluta media (MAD). Para compararlos se ha utilizado ANOVA si las variables fueron normales con la aproximación de Welch en caso de heterocedasticidad. En caso de variables no paramétricas se ha utilizado el test de Rust y Fligner. Se ha realizado una regresión lineal entre los niveles de ácido úrico y el fallo renal mediante

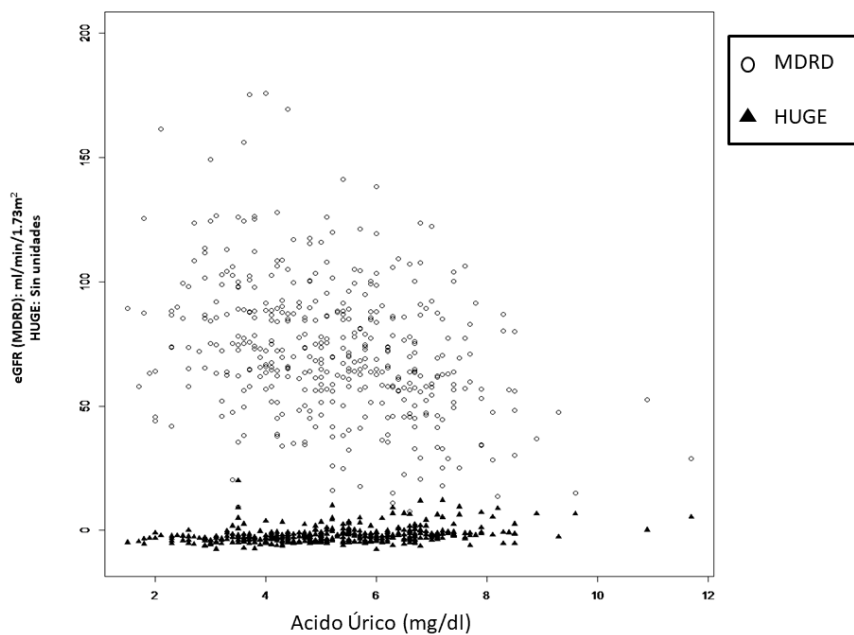


Figura 8: Relación entre los niveles de ácido úrico y la función renal.

MDRD y con el resultado de la fórmula HUGE, siendo este último más ajustado como se ve en la figura 8, por lo que se ha optado por tomar HUGE

como referencia de insuficiencia renal para los análisis consecuentes. Se han definido rectas

clásicas y robustas de regresión lineal (utilizando el estimador de Huber) para evaluar la relación

del ácido úrico con la discapacidad neurológica (NIHSS score) tanto en pacientes con o sin insuficiencia renal.

En un siguiente análisis hemos realizado un análisis de correspondencias que incluye a variables categóricas que han mostrado diferencias significativas en el test de Chi-cuadrado. En este sentido se ha categorizado además el score del NIHSS como sigue [77]:

- $\leq 8$  puntos daño escaso (NIHSS1),
- 9-15 puntos moderado (NIHSS 2)
- $\geq 16$  puntos grave (NIHSS 3).

Se ha construido igualmente un análisis de regresión logística para ver si tanto al ácido úrico como el fallo renal actúan como variables independientes de mal pronóstico de acuerdo con el NIHSS. Se ha determinado un punto de corte de igual o más de 16 puntos [78] para establecer la variable dependiente. Como variables independientes se han introducido en el modelo la edad, sexo, fórmula HUGE, niveles de ácido úrico, el índice de comorbilidad de Charlson (CCI), el HDL y LDL colesterol, los triglicéridos y el Rankin. Para realizar el análisis más profundo del papel que puede jugar la insuficiencia renal, se ha construido un segundo modelo de regresión con las variables anteriores comprobando la probabilidad de presentar un mal pronóstico medido por NIHSS por cuartil de ácido úrico teniendo como referencia el último cuartil (Q4) en pacientes sin insuficiencia renal. Para establecer las probabilidades en el caso de los pacientes con insuficiencia renal por cuartiles de ácido úrico y dado que la n en este caso no permite utilizar un modelo de regresión logística, se han utilizado tablas epidemiológicas de riesgo (2x2). Se ha realizado este análisis con R (versión 3.3.2), estableciendo un valor de  $p < 0.05$  como significativo.

#### **4.c. RESULTADOS**

Se han incluido en este análisis 412 pacientes de 468 que contiene el registro. Se han excluido

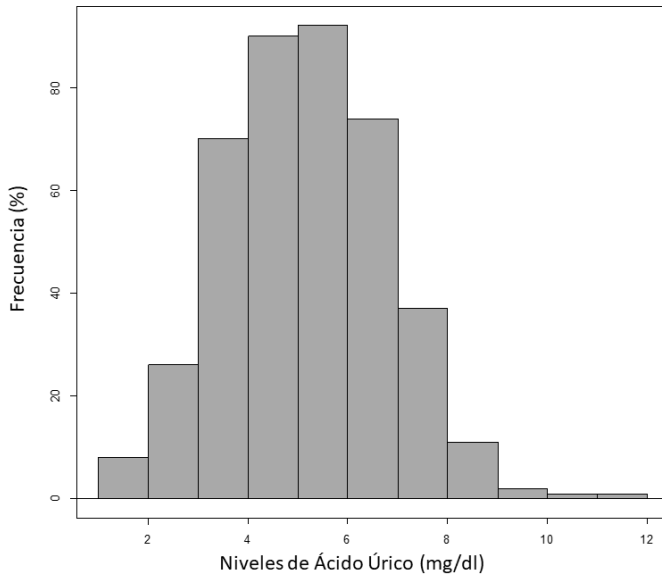


Figura 9: Distribución del ácido úrico entre los pacientes analizados.

42 por no disponer de sus datos completos y 14 por estar en tratamiento con inhibidores de la xantino-oxidasa. La distribución del ácido úrico de estos pacientes se muestra en la figura 9 y por sexos en la figura 10.

La media recortada al 20% (en adelante media) de la edad fue 76.8 (8.9) años, con unos niveles medios de ácido úrico de 5.2 (1.7) mg/dl. De acuerdo con la fórmula de HUGE, el 16% de los

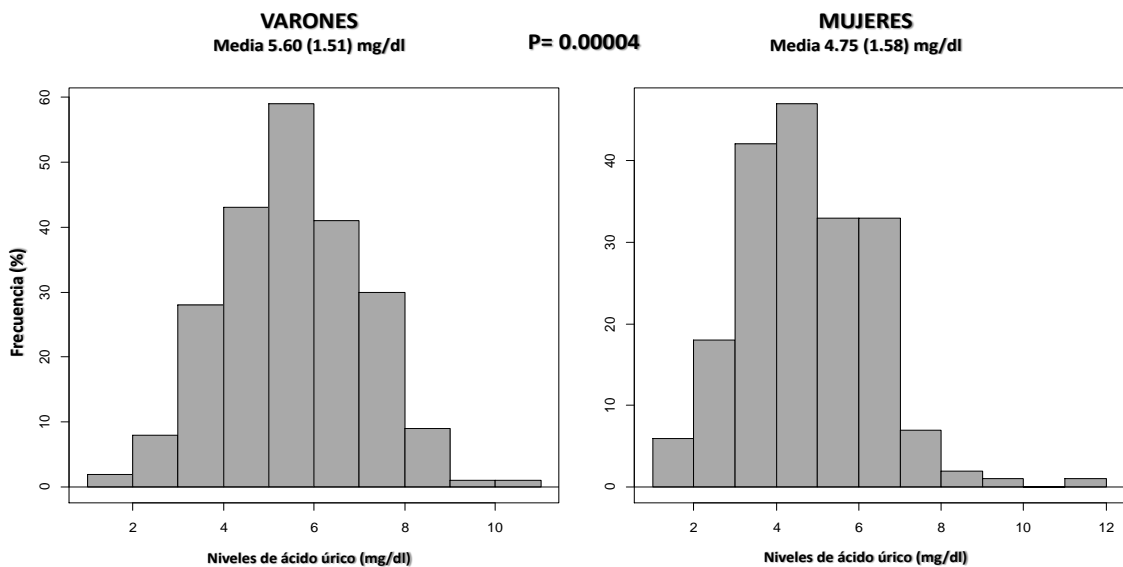


Figura 10: Distribucion de los niveles de ácido úrico por sexos.

pacientes (66) tenía insuficiencia renal,

mientras que por MDRD la cifra se eleva al 31.1% (128 pacientes). La afectación neurológica (NIHSS) fue mayor, pero no significativa entre los pacientes con insuficiencia renal tanto cuando se categoriza según MDRD (7.8 (5.9) vs 7.9 (5.1),  $p < 0.9$ ) como cuando se utiliza la fórmula HUGO (7.7 (5.1) vs 8.4 (4.4),  $p < 0.3$ ). De forma similar la funcionalidad medida por el índice de Rankin modificado es peor en los pacientes con enfermedad renal (3.01 (1.2) vs 2.8 (1.2),  $p = 0.12$  con MDRD, y 3.1 (1.3) vs 2.8 (1.2),  $p = 0.03$ , en el caso de la fórmula HUGO).

La concentración de ácido úrico según los cuartiles de su distribución fue como sigue: Q1  $\leq 4$  mg/dl, Q2 4.1-5.1 mg/dl, Q3 5.2-6.3 mg/dl y Q4  $\geq 6.4$  mg/dl. Las características de la muestra según estos cuartiles se muestran en la tabla 2. Como se observa, hay un predominio del sexo masculino a medida que los niveles de ácido úrico aumentan en los cuartiles. Además se observa un incremento significativo de la presencia de enfermedad renal igualmente cuando aumentan los niveles de ácido úrico ( $p < 0.001$ ), de la comorbilidad (Charlson) como se muestra en la figura 9 ( $p < 0.002$ ) y de los niveles de triglicéridos ( $p < 0.001$ ). Sin embargo no se encontraron diferencias significativas en el régimen terapéutico de estos cuartiles.

	<b>Q1 (<math>\leq 4</math> mg/dl) N=104</b>	<b>Q2 (4.1-5.1 mg/dl) N=99</b>	<b>Q3 (5.2-6.3 mg/dl) N= 107</b>	<b>Q4 (<math>\geq 6.4</math> mg/dl) N=102</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	76.9 (8.1)	77.2(8.9)	75.5(8.8)	76(8.8)	0.58
<b>Sexo (Masculino)</b>	38(36.5%)	48(48.5%)	65(60.7%)	71(69.6%)	0.0001
<b>Hipertension</b>	88 (84.6%)	82 (82.3%)	90 (84.1%)	91(89.2%)	0.59
<b>T2DM</b>	29(27.8%)	30 (30.6%)	36 (33.64%)	39 (38.24%)	0.43
<b>Dislipidemia</b>	39 (37.5%)	45 (45.4%)	52 (48.6%)	51 (50%)	0.26
<b>Fumador</b>	18 (17.3%)	17 (17.2%)	23 (21.5%)	17 (16.7%)	0.78

<b>CKD (MDRD &lt; 60 ml/min/1.73 m2)</b>	24 (23.1%)	30 (30.3%)	39 (36.4%)	65 (63.7%)	0.0001
<b>CKD (HUGE)</b>	8 (7.7%)	8 (8.1%)	18 (16.8%)	31 (30.4%)	0.0001
<b>PAS (mmHg)</b>	161.4 (29.6)	158.9 (29.6)	161.2(29.6)	156.9 (25.9)	0.51
<b>PAD (mmHg)</b>	86 (20.7)	86.8 (14.8)	88.6 (14.8)	85.3 (19.2)	0.23
<b>CCI</b>	6.6 (2)	6.9 (2.6)	6.9 (2.6)	7.9 (2.9)	0.002
<b>NIHSS score</b>	9.6 (5.9)	8.4 (5.9)	6.9 (4.4)	6.8 (4.4)	0.0009
<b>Rankin score 0-2</b>	34 (32.7%)	36 (36.3%)	47 (43.9%)	47 (46.1%)	0.16
<b>Rankin score 3-6</b>	70 (67.3%)	63 (63.6%)	60 (56.1%)	55 (53.9%)	
<b>Estancia media (días)</b>	7.7 (4.4)	6.3 (2.9)	6.7 (2.9)	6.8 (4.4)	0.3
<b>Glucosa basal (mg/dl)</b>	120.9 (48.9)	108.8 (28.1)	118.4 (38.5)	119.8 (34.1)	0.18
<b>eGFR (MDRD) (ml/min/1.73 m2)</b>	84.3 (29.5)	75.8 (23.2)	70.4 (24.6)	60.1 (23.2)	0.0001
<b>Colesterol total(mg/dl)</b>	181.7 (37.8)	179.3 (40)	187.8 (41)	179.8 (37.8)	0.51
<b>HDL (mg/dl)</b>	43.9 (13.3)	40.5 (8.8)	40.2 (10.3)	39.6 (10.3)	0.8
<b>LDL (mg/dl)</b>	114.3 (32.6)	114.2 (31.1)	119.2 (35.6)	114.5 (27.4)	0.8
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	93.9 (31.8)	105.9 (37)	119.9 (53.4)	110.5 (53.4)	0.001

**Clasificación TOAST**

• <b>Enfermedad aterosclerótica</b>	36 (34.6%)	41 (41.4%)	26 (24.6%)	33 (32.3%)	0.15
-------------------------------------	------------	------------	------------	------------	------

• <b>Embólico</b>	33 (30.7%)	30 (30.3%)	32 (29.9%)	24 (23.5%)	
• <b>Enfermedad de pequeño vaso</b>	30 (28.8%)	25 (25.2%)	37 (34.6%)	38 (37.2%)	
• <b>Ictus de otra etiología determinada</b>	3 (2.9%)	1 (1.0%)	4 (3.7%)	4 (3.9%)	
• <b>Ictus de etiología incierta.</b>	2 (1.9%)	2 (2.0%)	8 (7.5%)	3 (2.9%)	
<b>Antihipertensivos</b>					
• <b>IECA</b>	47(45.2%)	52 (52.9%)	61 (57.1%)	62 (60.8%)	0.34
• <b>ARA2</b>	17 (16.3%)	14 (14.1%)	17 (15.9%)	10 (9.8%)	
<b>Diuréticos</b>					
• <b>Furosemida</b>	12 (11.5%)	12 (12.1%)	19 (17.8%)	16 (15.7%)	0.65
• <b>Tiazidas</b>	8 (7.7%)	3 (3%)	4 (3.7%)	5 (4.9%)	
<b>Antiagregantes</b>					
• <b>Aspirin</b>	29 (27.9%)	26 (26.3%)	33 (30.8%)	27 (26.3%)	0.58
• <b>Triflusal</b>	3 (2.8%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	
• <b>Clopidogrel</b>	3 (2.8%)	5 (5.1%)	5 (4.7%)	7 (6.8%)	

**Tabla 2:** Características basales de la muestra según los cuartiles de ácido úrico.

ARA2: antagonistas del receptor de angiotensina II; CCI: Índice de comorbilidad de Charlson; CKD: enfermedad renal crónica (estimada por MDRD y HUGES); eGFR: filtrado glomerular estimado por MDRD; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; TAD: presión arterial diastólica; TAS: presión arterial sistólica.



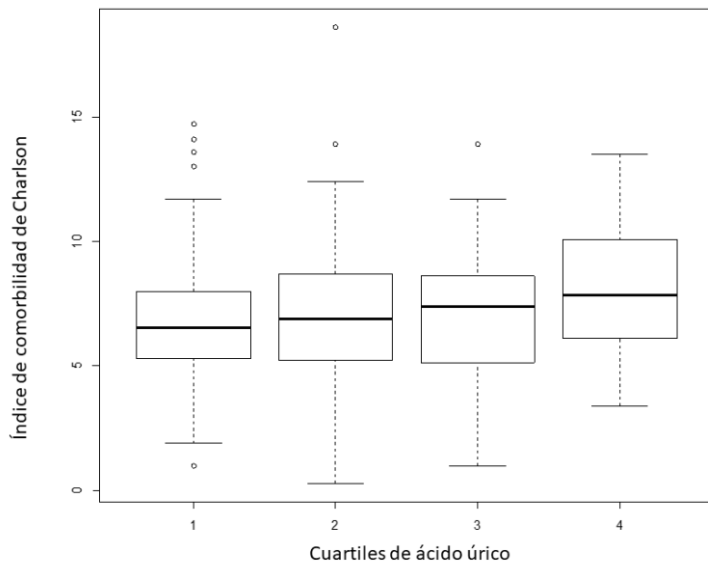


Figura 11: Distribución de la comorbilidad (Índice de Charlson) según los cuartiles de ácido úrico,  $p < 0.002$ .

Con respecto al daño neurológico, la puntuación en la escala NIHSS decreció conforme aumentaron los niveles de ácido úrico por cuartiles ( $p < 0.0009$ ). En el análisis de regresión lineal de nuevo se objetiva una asociación significativa entre

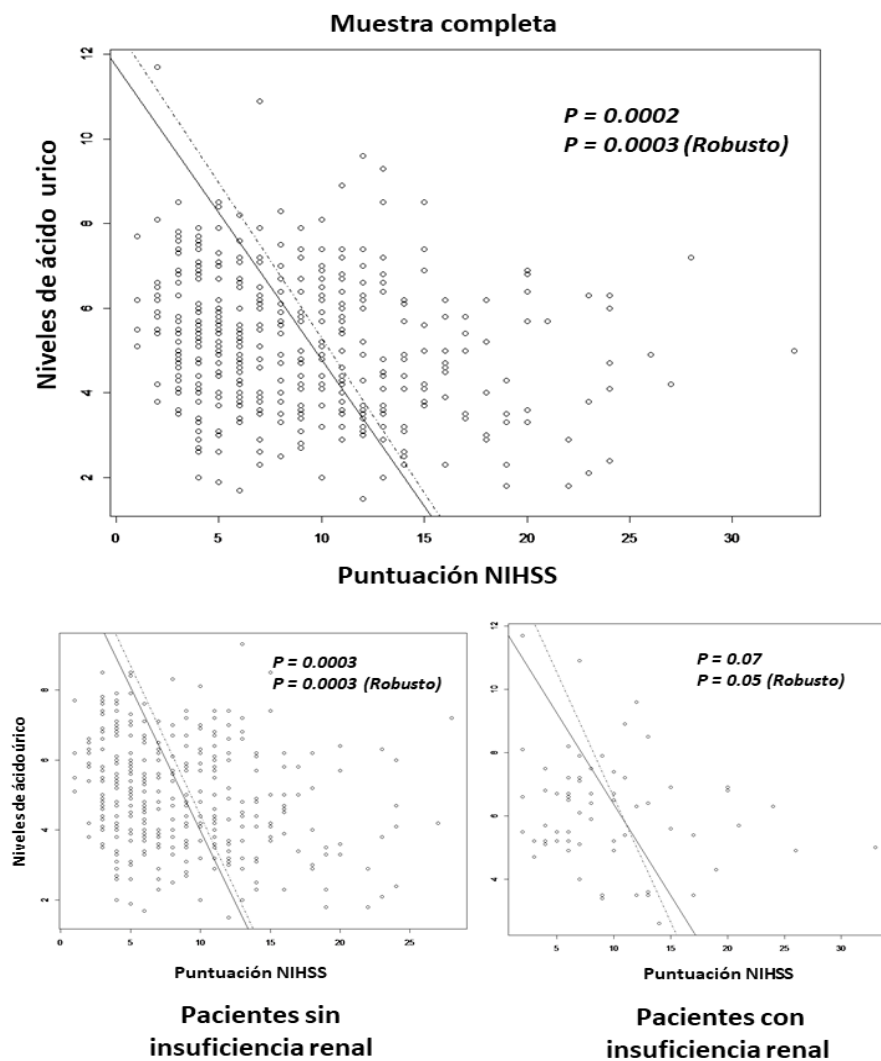
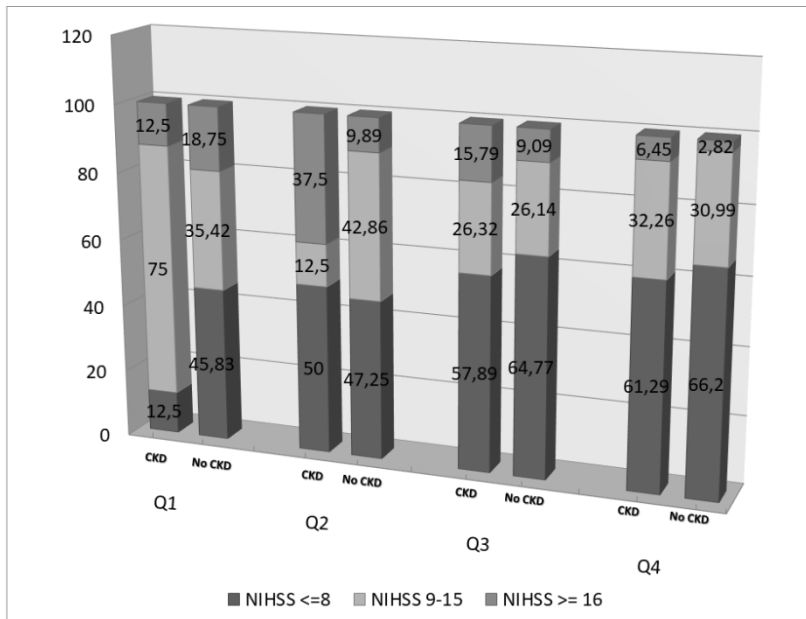


Figura 12: Regresión lineal clásica y robusta de los niveles de ácido úrico con la puntuación NIHSS en la muestra general y en las subpoblaciones según la presencia de insuficiencia renal.

los niveles de ácido úrico y la puntuación de la escala NIHSS, incluso cuando los pacientes se categorizan según la existencia o no de insuficiencia renal por la fórmula HUGÉ (figura 12). Al



categorizar la puntuación NIHSS (figura 13), según se ha referido en los métodos, el porcentaje de pacientes con ictus severo ( $NIHSS \geq 16$  puntos) en el primer cuartil (Q1) es

Figura 13: Categorización de los cuartiles de ácido úrico según la gravedad medida por la escala NIHSS

significativamente mayor que en el

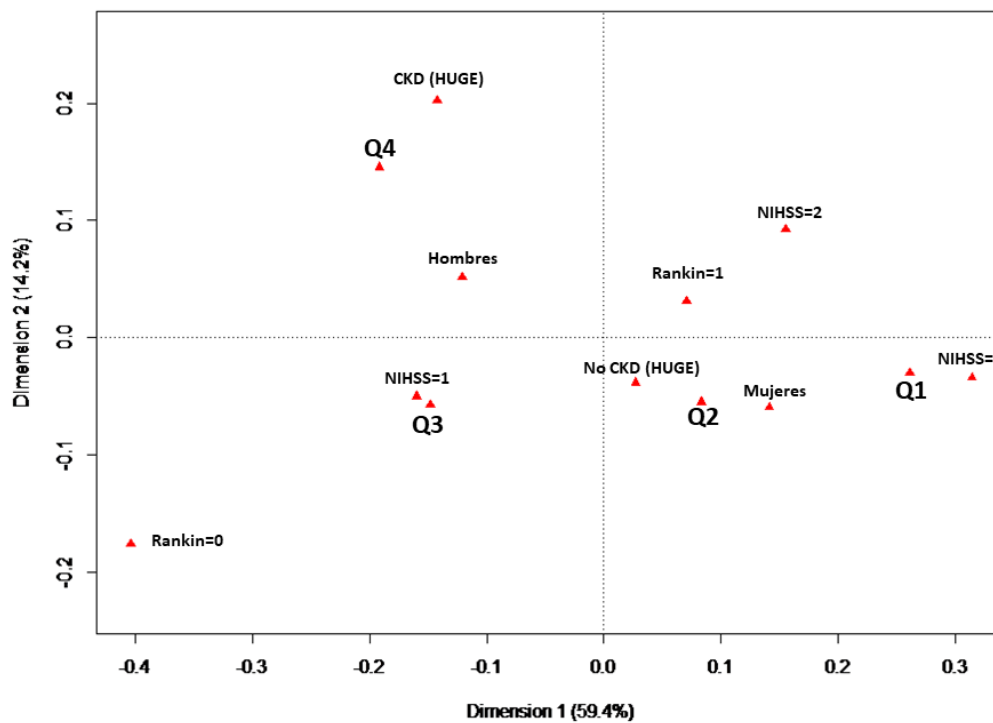


Figura 14: Análisis de correspondencias.

último cuartil (Q4) que se corresponde con los niveles de ácido úrico más elevados, de la misma manera en pacientes con y sin insuficiencia renal ( $p < 0.04$  y  $p < 0.003$  respectivamente). Al contrario, el porcentaje de pacientes con un ictus leve ( $\text{NIHSS} \leq 8$ ) fue significativamente mayor en el último cuartil (Q4) que en el primero (Q1). En cuanto al análisis de correspondencias (figura 14), con un porcentaje explicativo acumulado del 59.4% en la dimensión 1, sólo se objetiva una relación entre los pacientes con un ictus leve ( $\text{NIHSS} \leq 8$ ) y el tercer cuartil (Q3) de ácido úrico. Sin embargo, también se observa una tendencia al agrupamiento entre los dos primeros cuartiles (Q1 y Q2) y la presencia de un ictus severo, la ausencia de insuficiencia renal y el sexo femenino. Por otra parte, se observa asimismo una fuerte asociación entre el último cuartil (Q4) y la presencia de insuficiencia renal y el sexo masculino.

Finalmente en el análisis multivariante ajustado, los niveles de ácido úrico mostraron un efecto protector en relación a la gravedad del ictus ( $\text{OR} = 0.67$ , 95% CI 0.51-0.88,  $p = 0.004$ ). El colesterol

Variable	O.R.	95% C.I.	P
Rankin score	7.39	4.06 – 13.77	0.0000
Niveles de ácido úrico	0.67	0.51 – 0.88	0.004
Presión arterial diastólica	1.03	1.00 – 1.05	0.01
HDL-Colesterol	0.96	0.92 – 1.00	0.06
Edad	1.05	0.99 – 1.12	0.09

Tabla 3: Análisis multivariante de regresión logística. OR representa la probabilidad de tener un score mayor de 6 puntos en la escala NIHSS

HDL asimismo mostró un efecto protector, si bien este no alcanzó significación estadística ( $\text{OR} = 0.96$ ,  $p = 0.06$ ). El índice de Rankin, la presión arterial diastólica y la edad también mostraron una asociación

independiente con un peor pronóstico según la escala NIHSS (tabla 3).

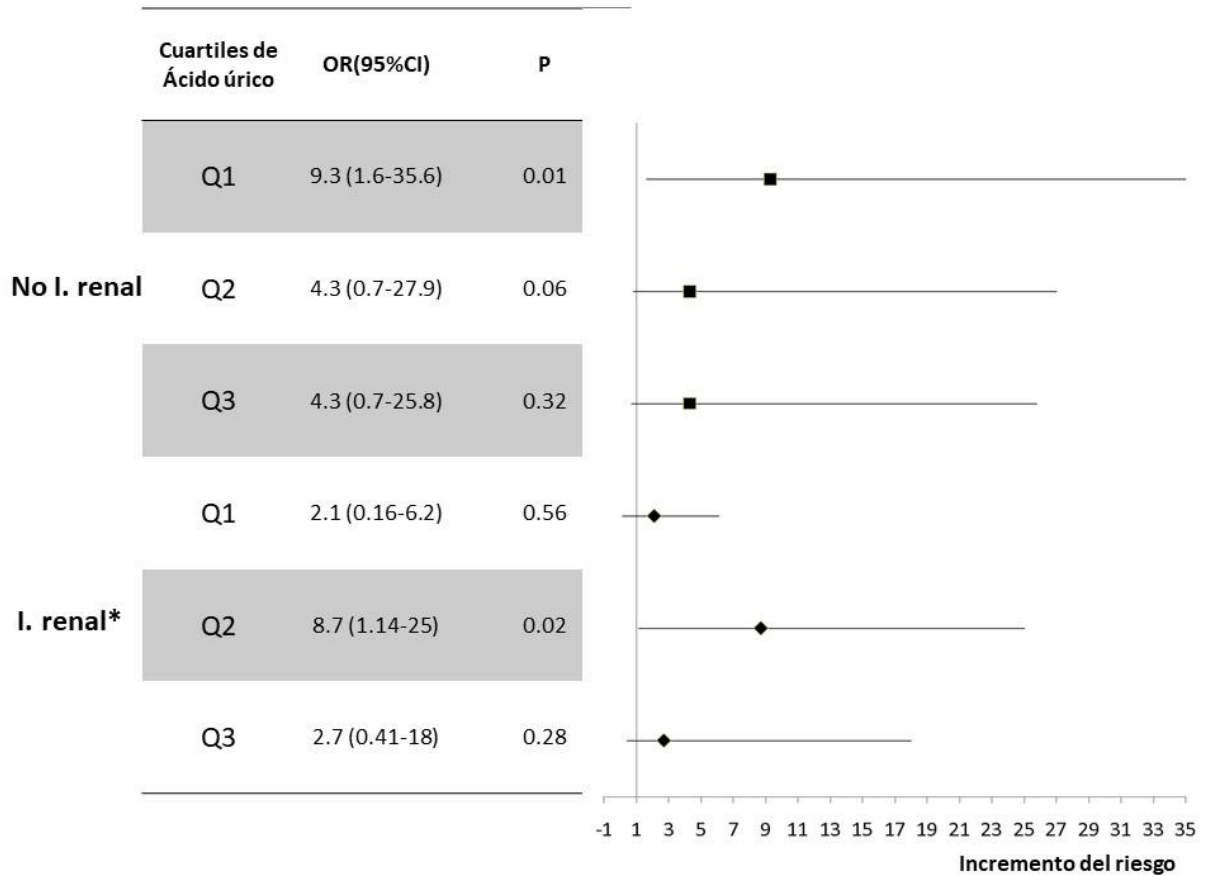


Figura 15: Análisis multivariante con la probabilidad de tener mal pronóstico según los cuartiles de ácido úrico teniendo como referencia el último cuartil (Q4). \*En el caso de los pacientes con I. renal el análisis se realiza con una tabla 2x2 ya que al ser escaso el número de pacientes no se pudo realizar análisis de regresión logística.

La evaluación de la correlación entre los cuartiles de ácido úrico y el mal pronóstico dependiendo de la función renal (HUGE, figura 15) revela una probabilidad de tener un peor pronóstico significativamente mayor en el primer cuartil con respecto al cuarto (OR= 9.3, 95% CI 1.6-35.6, p= 0.01) en el caso de pacientes sin insuficiencia renal (no CKD). Esta probabilidad no es significativa en el caso de los cuartiles 2 y 3 (Q2 y Q3). En los pacientes con insuficiencia renal, la probabilidad de tener un peor pronóstico respecto al último cuartil entre los pacientes del primero y tercero no fue significativa, sin embargo en el segundo cuartil (Q2) hubo una mayor probabilidad de tener un peor pronóstico con respecto al último cuartil (OR= 8.7, 95% CI 1.14-25, p= 0.02).

#### 4.c. DISCUSIÓN

En este análisis, como se muestra, los valores de ácido úrico no difieren en virtud de la presencia o no de insuficiencia renal. Además, se muestra una asociación entre los valores más elevados y un mejor pronóstico medido por la escala NIHSS.

Como ya se ha mencionado, existen muchos estudios experimentales y observacionales que sugieren una asociación causal entre el ácido úrico la insuficiencia renal y la enfermedad cardiovascular, sin embargo, aún existe dificultad en encontrar evidencia plausible para estas asociaciones posiblemente debido a problemas metodológicos y estadísticos [79], a pesar del hecho de existir algún análisis de randomización mendeliana que apoya esta hipótesis [80].

Presumiblemente uno de los confusores es la propia definición de insuficiencia renal, ya que en la mayoría de análisis se establece esta definición en base a la estimación del filtrado glomerular renal con un punto de corte menor a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, sin embargo, como ya se ha mencionado este método tiene sus limitaciones, una de las principales, es la sobre-estimación de la edad. En este trabajo por el contrario, se ha empleado como definición de insuficiencia renal la fórmula HUGE, que ofrece una mejor aproximación al diagnóstico real de insuficiencia renal que el aclaramiento medido por MDRD [81], con una prevalencia de enfermedad renal similar a la mostrada en estudios previos y que es particularmente útil para personas mayores de 70 años como las que nosotros presentamos, confirmándose esta idoneidad en el ajuste conforme a esta definición y los niveles de ácido úrico que hemos mostrado en la figura 8, que igualmente además, confirmaría la correlación existente entre unos altos niveles de ácido úrico y la presencia de insuficiencia renal.

En este contexto, nuestro análisis evidencia una relación inversa entre los niveles de ácido úrico y el daño neurológico que se produce tras un ictus, que se mantiene tanto en pacientes con y sin insuficiencia renal definida por HUGE, con la salvedad de que en aquellos pacientes que presentan insuficiencia renal, el déficit neurológico es mayor con respecto a los que no la

presentan al igual que la funcionalidad, hecho que junto a un incremento de la mortalidad en estos pacientes se ha descrito ya previamente[82,83]. Sin embargo incluso en esta población el ácido úrico parece jugar un papel atenuante en cuanto a la gravedad en la fase aguda como se muestra en nuestros resultados.

El papel del ácido úrico como neuroprotector, ya se ha descrito en la introducción, es controvertido. Miedema et al en el año 2012 no encontraron asociación entre los niveles de ácido úrico y el pronóstico tras el ictus [84], pero otros autores describen hallazgos similares a los nuestros [85] e incluso Seet et al, han llegado a describir una curva en U relacionando los niveles de ácido úrico con el pronóstico funcional de los pacientes tras el ictus [86]. Como ya se ha referido estas discrepancias pueden ser debidas a las diferentes definiciones de las variables (insuficiencia renal, pero también como se ha definido un mal pronóstico), las diferencias en cuanto a los tratamientos recibidos o incluso la ausencia casi persistente de la valoración de la comorbilidad en estos estudios.

Previamente se ha explicado el mecanismo por el que el ácido úrico puede ser beneficioso en pacientes con ictus isquémico agudo que tiene que ver con sus efectos como neutralizador de radicales libres, preservando las neuronas situadas en el área de penumbra del estrés oxidativo [86,87]. Estos efectos, en el caso de los pacientes con insuficiencia renal podrían ser menos evidentes, debido al aumento de la carga aterosclerótica y a la mayor prevalencia de hipertensión arterial en esta población lo que se traduce en nuestro caso igualmente en los resultados, de una parte como ya se ha mencionado, estos pacientes tienen un mayor daño neurológico que el resto y de otra que el ajuste con respecto a los niveles de ácido úrico está menos definido en esta población con respecto a los pacientes sin insuficiencia renal.

Como conclusión en este apartado, podemos decir, que en nuestra muestra, los niveles de ácido úrico parecen jugar un papel neuroprotector en pacientes con ictus isquémico, debido a un menor daño neurológico medido por la escala NIHSS. En cualquier caso, no debería aún

afirmarse la causalidad entre el ácido úrico y la mejoría pronóstica hasta que se publiquen ensayos clínicos randomizados que sustenten esta hipótesis.

**5- RELACIÓN ENTRE ÁCIDO  
ÚRICO Y GROSOR ÍNTIMA  
MEDIA CAROTÍDEO EN  
ENFERMEDAD  
CEREBROVASCULAR  
ATEROTROMBÓTICA**





### 5.a. OBJETIVOS

Una forma de evaluar la relación entre el ácido úrico y el riesgo vascular podría ser el análisis de la relación de éste con el grosor íntima-media de la carótida (CIMT, del inglés carotid intima to media thickness).

El CIMT, junto a la medida del calcio coronario se designaron por las guías de la AHA/ACC (American Heart Association/ American College of Cardiology) como recomendación IIA para la evaluación y seguimiento del riesgo vascular en adultos asintomáticos con riesgo intermedio [88]. Sin embargo, la sencillez de este método y el amplio repertorio de estudios poblacionales publicados, han permitido generar valores en percentiles de población, que ayudan a la

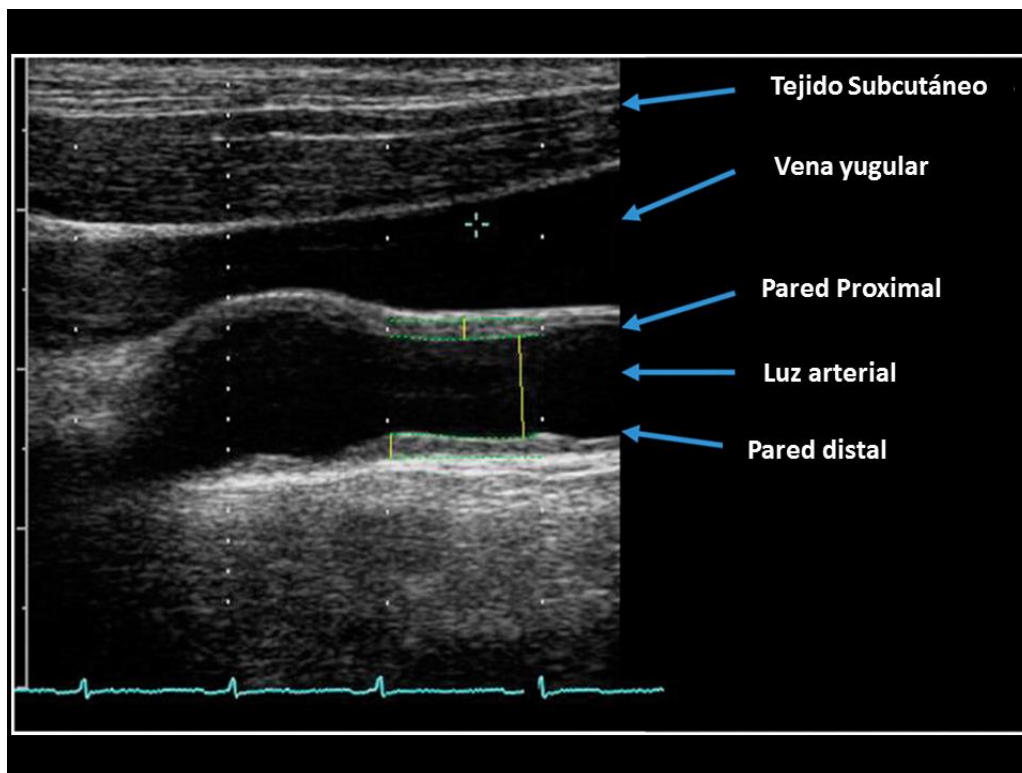


Figura 16: medición del CIMT en la pared distal de la carótida interna

reclasificación del riesgo de los pacientes en la práctica clínica [89]. La precisión en la medición del CIMT de la pared distal de la arteria carótida fue investigado frente a muestras histológicas,

mostrando ser un valor más aproximado al real, que el valor resultante de la medición de la pared proximal, que puede verse influenciado por la errónea interpretación del límite entre la adventicia y la media debido a la ecogenicidad de la misma afectada por la configuración de la ganancia [90], por tanto será esta medida la que se tome en el análisis (figura 16) ya que el coeficiente de correlación intra e interobservador llega a ser de más de 0.9 [91].

En relación a los estudios clínicos fue el Kuoppio Ischaemic Heart Disease el primero en demostrar una asociación entre el CIMT y futuros eventos coronarios [92]. En este estudio, por cada incremento de 0.1 mm del grosor íntima-media, se objetivó un aumento del 11% de sufrir un infarto de miocardio durante el seguimiento. Posteriormente han sido publicados múltiples estudios (ARIC: atherosclerosis risk in communities [93], CHS: cardiovascular health study [94], CAPS: carotid atherosclerosis progression study [95], etc..) que han continuado evidenciando que el CIMT puede usarse para el seguimiento del riesgo cardiovascular. Por último un metanálisis que incluye estudios que utilizan exclusivamente la medición de la carótida común, excluyendo el bulbo o la valoración de las placas de ateroma confirma la utilidad de esta variable para el seguimiento del riesgo vascular [96].

En el caso concreto de la asociación entre el CIMT y la incidencia y prevalencia de enfermedad cerebrovascular, existen igualmente algunos estudios, menos, que han demostrado esta asociación, de hecho en el estudio de Rotterdam, un CIMT mayor de 0.84mm se asoció a una mayor incidencia de ictus, tras ajustarse a los factores de riesgo tradicionales [97]. Datos similares se encontraron en el ARIC [93], pero en contraste, en el estudio MESA (multi-ethnic study of atherosclerosis) no se demostró tal asociación [98].

Pero la valoración de la enfermedad arterial carotídea y su relación con el riesgo vascular también ha sido valorada en relación a la presencia de placas de aterosclerosis y el grado de estenosis que estas producen en la luz arterial, lo que es también motivo de estudio en el presente trabajo. Según el consenso europeo de Mannheim, una placa se define como un

engrosamiento focal que se extiende hacia la luz arterial en más de 0.5mm o que engrosa el endotelio más del 50% del que lo rodea, o bien cuando el grosor íntima-media es superior a 1.5 mm [99] (figura 17), sin embargo, existen estudios cuya definición de placa ha sido diferente de la aquí expresada. En cualquier caso, dado que la formación de una placa es una manifestación de aterosclerosis, no es de sorprender que su presencia pueda predecir futuros eventos



Figura 17: Detección de una placa de ateroma por ecografía.

cardiovasculares. En este sentido, un metanálisis de 11 estudios poblacionales que incluyó 54.336 pacientes, mostró que la presencia de placas en la carótida en comparación con el CIMT tenía una mayor precisión a la hora de predecir futuros episodios de cardiopatía isquémica (infarto de miocardio) [100]. En estudios individuales como el ARIC [101], estos hallazgos se han confirmado, y los modelos que mejor predicen futuros eventos cardiovasculares son los que incluyen tanto el CIMT, como la presencia de placas y los factores de riesgo tradicional.

También es interesante observar la relación que tienen estas dos variables (CIMT y la presencia de placas) con los diferentes factores de riesgo cardiovascular. En el British Regional Heart Study, se midieron el CIMT en la pared distal de la carótida común y del bulbo carotídeo,

correlacionándose ambos, pero mostrando sin embargo diferentes patrones de asociación con otros factores de riesgo. Así, el CIMT carotídeo se asoció más claramente con la incidencia y la prevalencia de ictus, mientras que la medición del bulbo se asoció con la incidencia y prevalencia de la enfermedad isquémica coronaria [102]. Se sabe que el grosor íntima-media viene en gran parte determinado genéticamente y sin embargo en el caso de la placa de ateroma son los factores de riesgo tradicionales (hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo, sexo etc...) los que determinan mayormente su presencia y no tanto los factores genéticos [103].

En relación al ácido úrico, se han publicado previamente estudios relacionándolo con la enfermedad carotídea. En 2013 se publicó un análisis en gente joven (25 años de edad aproximadamente) en prevención primaria [104], en las que se encontró una asociación positiva entre los niveles de ácido úrico (cuartiles de la muestra) y la enfermedad aterosclerótica subclínica medida por el CIMT y la presencia de placas con calcio en las arterias coronarias, de forma independiente para cada una de estas dos variables. En población más anciana (74-75 años) igualmente se había publicado la misma correlación en prevención primaria en este caso entre los terciles de ácido úrico de la muestra [105]. Finalmente, en población adulta igualmente existen estudios que han mostrado una asociación significativa e independiente entre los niveles de ácido úrico y el CIMT. Así en el Brisighella Heart Study [106] se observó una población de aproximadamente 53 años que dividida en cuartiles según sus niveles de ácido úrico mostró un incremento significativo del CIMT (0.86mm en el primer cuartil, 0.9mm en el segundo, 0.94 en el tercero y 0.97mm en el cuarto,  $p < 0.05$ ) que además se acompañó de forma significativa con un incremento de la onda de pulso, si bien tras ajustar por otras variables, la significación se perdió en este último caso. Por último en el caso concreto de la relación del ácido úrico con la enfermedad carotídea en pacientes que han sufrido un ictus isquémico, la literatura es mucho más escasa. En un único estudio observacional publicado en 2013 [107], Kumral et al encuentran una asociación entre los niveles elevados de ácido úrico y la enfermedad carotídea determinada por el CIMT, número de placas de ateroma y el grado de estenosis que produce la placa en caso

de existir. Con todo lo anteriormente expuesto, en el presente trabajo nuestro objetivo es valorar la relación entre los niveles de ácido úrico de nuestros pacientes extraídos en las primeras 24 horas tras presentar un ictus isquémico y la relación de los mismos con la presencia de enfermedad carotídea medida por el CIMT y el grado de estenosis de la arteria provocado por placas de ateroma si estas están presentes, con la hipótesis de que los niveles elevados de ácido úrico están relacionados con un incremento del CIMT y con un mayor grado de estenosis carotídea.

## **5.b. MATERIAL Y MÉTODOS.**

En el análisis se utiliza de nuevo la base de pacientes con ictus isquémico desarrollada en el hospital de Zafra. Las variables clínicas y analíticas son las mismas, obtenidas en las primeras 24 horas tras la presentación del evento índice (ictus isquémico). En este caso para ceñirnos exclusivamente a un mecanismo patogénico que esté relacionado con la enfermedad vascular se han tomado los pacientes con ictus de etiología ateroembólica de gran vaso (TOAST 1) y los TOAST 2 (enfermedad oclusiva de pequeño vaso), excluyendo por tanto aquellos paciente con ictus embolígenos, de otras causas o de etiología indeterminada. Ninguno de estos pacientes fue tratado con trombolisis, ni tampoco estaban siendo tratados con uricosúricos o inhibidores de la xantino-oxidasa. Igualmente ninguno de los pacientes expresó enfermedad renal por la fórmula HUGO, y la función renal de los mismos se ha expresado mediante la estimación del filtrado glomerular medida por MDRD [76].

### **5.b.1. Medición del CIMT**

Se han examinado tanto la arteria carótida común derecha como la izquierda, en posición anterolateral, posterolateral o mediolateral con un ecógrafo General Electric Logiq S-6 (GE Healthcare, Paris, Francia), equipado con un transductor lineal (plano) de 10 MHz. El grosor íntima media se ha medido en la pared distal de la arteria como se definió en la introducción. Se han tomado tres medidas de cada uno de los tramos en ambas arterias carótidas y se ha

obtenido la media de todas ellas para cada paciente, siendo este valor el que se ha tomado como CIMT. Igualmente, la definición de placa de ateroma se ha realizado según el consenso de Mannheim [99].

Los pacientes inicialmente se han clasificado con arreglo a la presencia de placas y al grado de estenosis asumiendo un punto de corte de esta última del 40% en base a estudios previos publicados [108,109], de tal manera que se han definido tres grupos:

- Pacientes sin placas ni estenosis (Grupo 1)
- Pacientes con placas que provocan una estenosis menor del 40% (Grupo 2, placas precoces, no estenóticas).
- Pacientes con placas que provocan una estenosis mayor del 40% (Grupo 3, placas avanzadas con estenosis).

Por otra parte, en aras a realizar un examen más exhaustivo de la asociación que se investiga, hemos dividido la muestra según los terciles de ácido úrico y los hemos evaluado de acuerdo a los estadios de la clasificación de Salonen [110]:

- Estadio 1: Sin placa de ateroma y con un CIMT menor de 1mm.
- Estadio 2: Sin placa de ateroma pero con un CIMT mayor o igual a 1mm.
- Estadio 3: Placa de ateroma con una estenosis menor del 20%
- Estadio 4: Placa de ateroma con una estenosis mayor o igual al 20%.

### **5.b.2.Estadística**

Nuevamente se han utilizado métodos robustos como se ha mencionado en apartados anteriores, por lo que de nuevo las variables cualitativas se expresan como número absoluto y porcentaje y las cuantitativas como media recortada al 20% y desviación absoluta mediana (mad). En este caso y dado que las variables a comparar no cumplieron criterios de normalidad, se ha utilizado el test de Brunner-Dette-Munk para realizar las comparaciones. Posteriormente

se ha generado un modelo multivariante de regresión logística, utilizando como variable dependiente un CIMT > 1mm, valor que ha mostrado estar relacionado con un mayor riesgo cardiovascular [111]. En este modelo se han introducido como covariables: la edad, la presión arterial sistólica y diastólica, el colesterol LDL y HDL, la estimación del filtrado glomerular, la glucemia sérica y los valores de ácido úrico séricos. Igualmente para realizar un análisis más completo, se ha generado un análisis de correlación con métodos robustos, utilizando el estimador de Huber.

### 5.c.RESULTADOS

En este análisis se han incluido 245 pacientes (60.4% hombres). La media recortada de la edad fue de 72.4 (7.41) años, y los niveles medios de ácido úrico de 5.3 (1.6) mg/dl. El 82% de los pacientes tenían antecedentes de hipertensión arterial, el 48.6% los tenían de dislipemia y el 31.6% de diabetes mellitus tipo 2. En la figura 18, puede observarse la distribución de ácido úrico en la muestra y en la figura 19 la distribución de ácido úrico por sexo. Como se observa, nuevamente los varones tiene de forma significativa sus niveles más elevados que las mujeres.

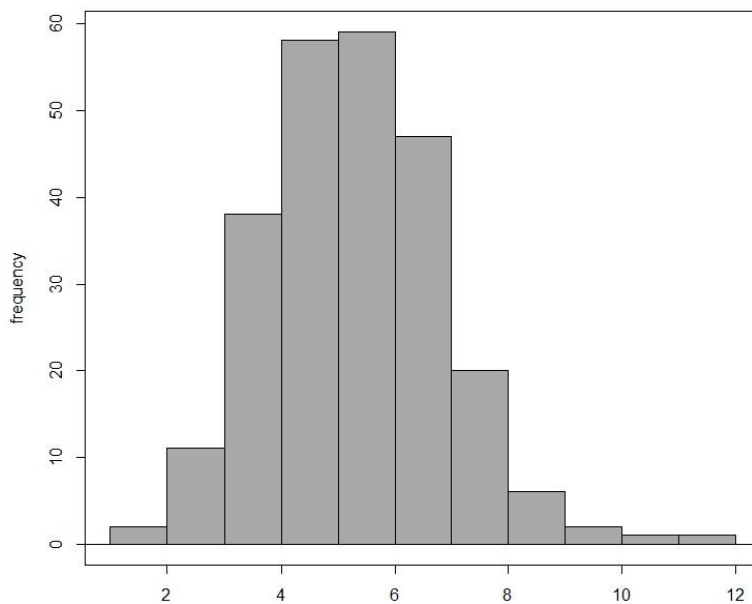


Figura 18: Distribución muestral de los niveles de ácido úrico



**P<0.002**

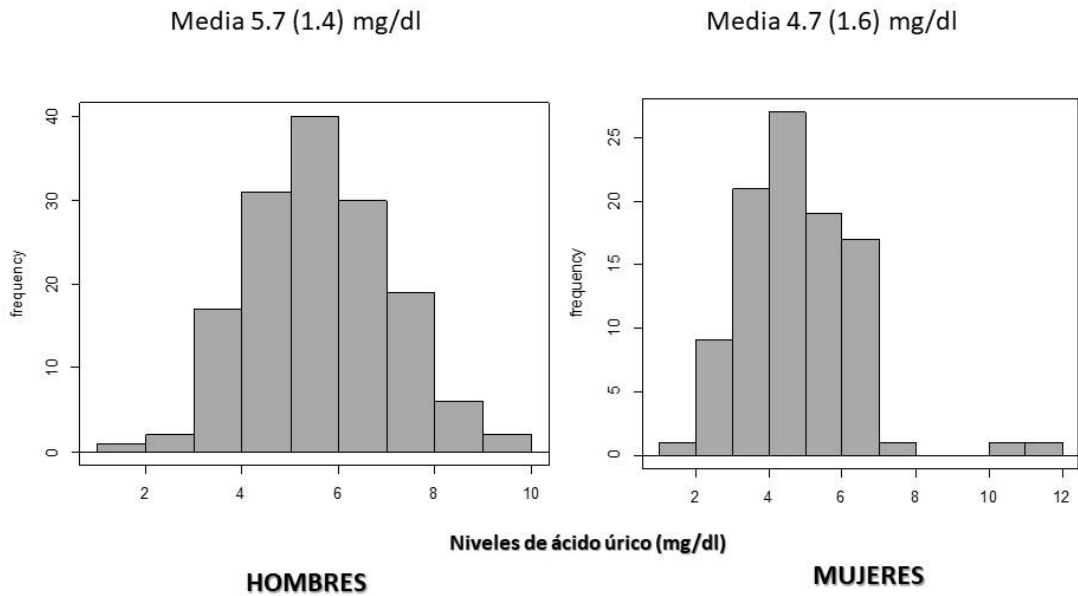


Figura 19: Distribución por sexos de los niveles de ácido úrico

En la tabla 4, se pueden observar las características basales de edad, sexo y antecedentes de riesgo vascular de los pacientes, distribuidos según los grupos de estenosis carotídea expresados en los métodos.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
<b>N</b>	74	108	63	
<b>Edad</b>	69.5 (10.4)	71.7 (7.4)	75.5 (7.4)	0.0002
<b>Sexo (Varones)</b>	40 (54.0)	63 (58.3)	45 (71.43)	0.09
<b>Hipertensión arterial</b>	58 (78.4)	86 (79.6)	57 (90.5)	0.12
<b>Dislipidemia</b>	34 (45.9)	46 (42.6)	39 (61.9)	0.04
<b>Tabaquismo</b>	17 (22.9)	29 (26.8)	16 (25.4)	0.8
<b>Diabetes Mellitus tipo 2</b>	20 (27)	35 (32.4)	22 (35.5)	0.55

Tabla 4: Características basales y factores de riesgo de la muestra por grupos de estenosis.

Como se observa, los pacientes en el grupo 3 (de mayor estenosis) son significativamente mayores, con más prevalencia de dislipidemia, sin otras diferencias en prevalencia de factores de riesgo vascular.

En la tabla 5, se muestran por otra parte las características analíticas, datos de exploración física y tratamientos de los pacientes por grupos.

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
PAS (mmHg)	154.7 (23.7)	164.4 (29.6)	161 (29.6)	0.12
PAD (mmHg)	88.2 (14.8)	89.6 (14.8)	85.5 (19.3)	0.4
Frecuencia cardíaca (rpm)	76.2 (8.15)	77.3 (10.4)	75.3 (11.9)	0.59
NIHSS	6.1 (2.9)	6.5 (4.4)	7.1 (4.4)	0.4
Indice de comorbilidad de Charlson	5.5 (2.2)	6.4 (2.3)	7.3 (2.6)	0.00001
Glucosa (mg/dl)	104.4 (28.2)	113.5 (35.6)	120.7 (45.9)	0.12
eGFR (ml/min/1.72m <sup>2</sup> )	95.1 (25.7)	84.3 (25.1)	78 (26.8)	0.0002
eGFR<60ml/min/1.72m <sup>2</sup>	5 (6.76)	12 (11.1)	15 (23.8)	0.009
Colesterol total (mg/dl)	184.9 (45.9)	193.2 (37.8)	185.1 (35.6)	0.36
HDL-C (mg/dl)	41.6 (11.1)	42.2 (11.8)	40.1 (8.9)	0.64
LDL-C (mg/dl)	116.3 (32.6)	122 (35.6)	113.5 (29.6)	0.34
Triglicéridos (mg/dl)	113.4 (48.2)	108.9 (48.2)	116.6 (59.3)	0.73
Ácido úrico sérico (mg/dl)	4.8 (1.2)	5.4 (1.5)	5.8 (1.6)	0.03
CIMT (mm)	0.96 (0.3)	1.3 (0.4)	1.5 (0.4)	0.00000
INDANA	3.6 (2.6)	4.9 (3.1)	7.8 (5.5)	0.00000
<b>TOAST</b>				
• Aterosclerosis de gran vaso	17 (22.9)	51 (47.2)	45 (71.43)	0.0001
• Oclusión de pequeño vaso	57 (77)	57 (52.8)	18 (28.6%)	
<b>DRUGS</b>				

• IECAs/ARAII	56 (75.6)	92 (85.2)	54 (85.7)	0.73
• Diuréticos	15 (30.3)	19 (17.6)	15 (23.8)	0.61

Tabla 5: Características analíticas de exploración física y tratamiento por grupos.  
 IECAs/ARAII: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/Bloqueadores del receptor de Angiotensina II; CIMT: Grosor íntima-media carotídeo; eGFR: estimación del filtrado glomerular por la fórmula MDRD; HDL-C: HDL colesterol; INDANA: Cardiovascular risk score20; LDL-C: LDL colesterol; NIHSS: National institute of health stroke scale; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

En este caso se observa un incremento significativo de la comorbilidad, de los niveles de ácido úrico, del CIMT y del score de riesgo vascular (INDANA) así como una disminución del filtrado glomerular en el grupo de mayor estenosis (Grupo 3). La figura 20, muestra de forma gráfica esta asociación entre el úrico y el CIMT.

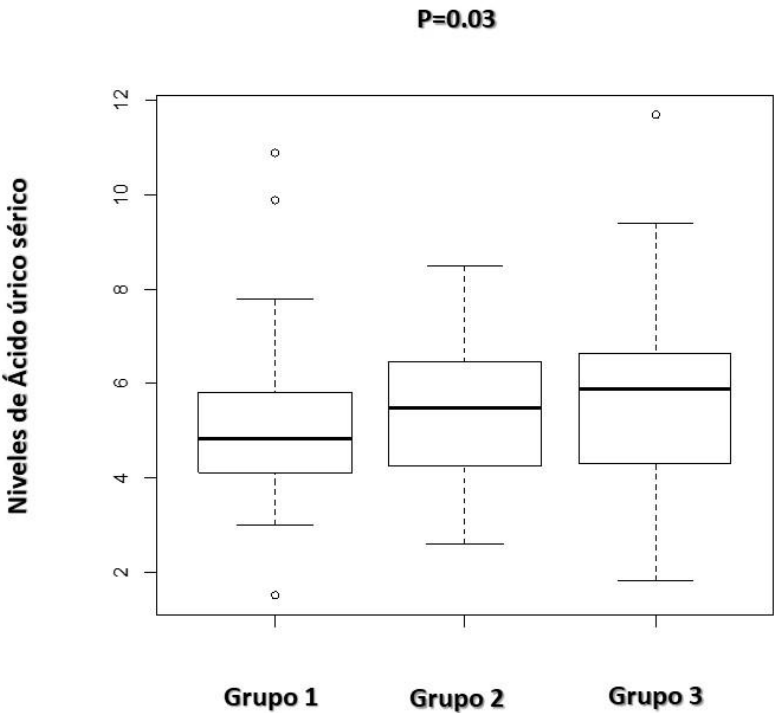


Figura 20: Distribución de los niveles de ácido úrico por grupo de afectación carotídea.

<b>VARIABLE</b>	<b>CIMT</b>	<b>Edad</b>	<b>CCI</b>	<b>NIHSS</b>	<b>INDANA</b>	<b>eGFR</b>	<b>SUA</b>	<b>LDL-C</b>
<b>CIMT</b>	1	0.17*	0.18*	0.07	0.15*	-0.18*	0.24*	0.03
<b>Edad</b>	-	1	0.57**	0.2**	0.3**	-	-0.002	-0.15*
<b>CCI</b>	-	-	1	0.15*	0.4**	-	0.17*	-0.26**
<b>NIHSS</b>	-	-	-	1	0.06	0.1	-0.18*	-0.12
<b>INDANA</b>	-	-	-	-	1	-	0.11	-0.06
<b>eGFR</b>	-	-	-	-	-	1	-	0.1
<b>SUA</b>	-	-	-	-	-	-	1	-0.03
<b>LDL-C</b>	-	-	-	-	-	-	-	1

Tabla 6: Correlación de Pearson. \*p<0.05; \*\*p<0.001; CCI: Índice de comorbilidad de Charlson; CIMT: grosor íntima-media carotídeo; eGFR: estimación del filtrado glomerular (MDRD); INDANA: Score de riesgo cardiovascular; LDL-C: LDL Colesterol; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; SUA: Niveles de ácido úrico sérico.

En el análisis de correlación de Pearson (tabla 6), se observa como existe de forma significativa una correlación entre los niveles de ácido úrico y el CIMT, de tal forma que a medida que aumentan estos niveles, aumenta el CIMT (figura 20). De la misma manera existe una fuerte asociación entre el CIMT y la edad, el filtrado glomerular y la comorbilidad. En la figura 21 de forma gráfica se muestran algunas de estas correlaciones, más interesantes. Como se observa, existe una correlación directa entre los niveles de ácido úrico y el CIMT así como con el score de riesgo vascular (esta última no significativa), y una correlación inversa entre los niveles de ácido úrico y el filtrado glomerular y el daño neurológico medido por la escala NIHSS, resultado este

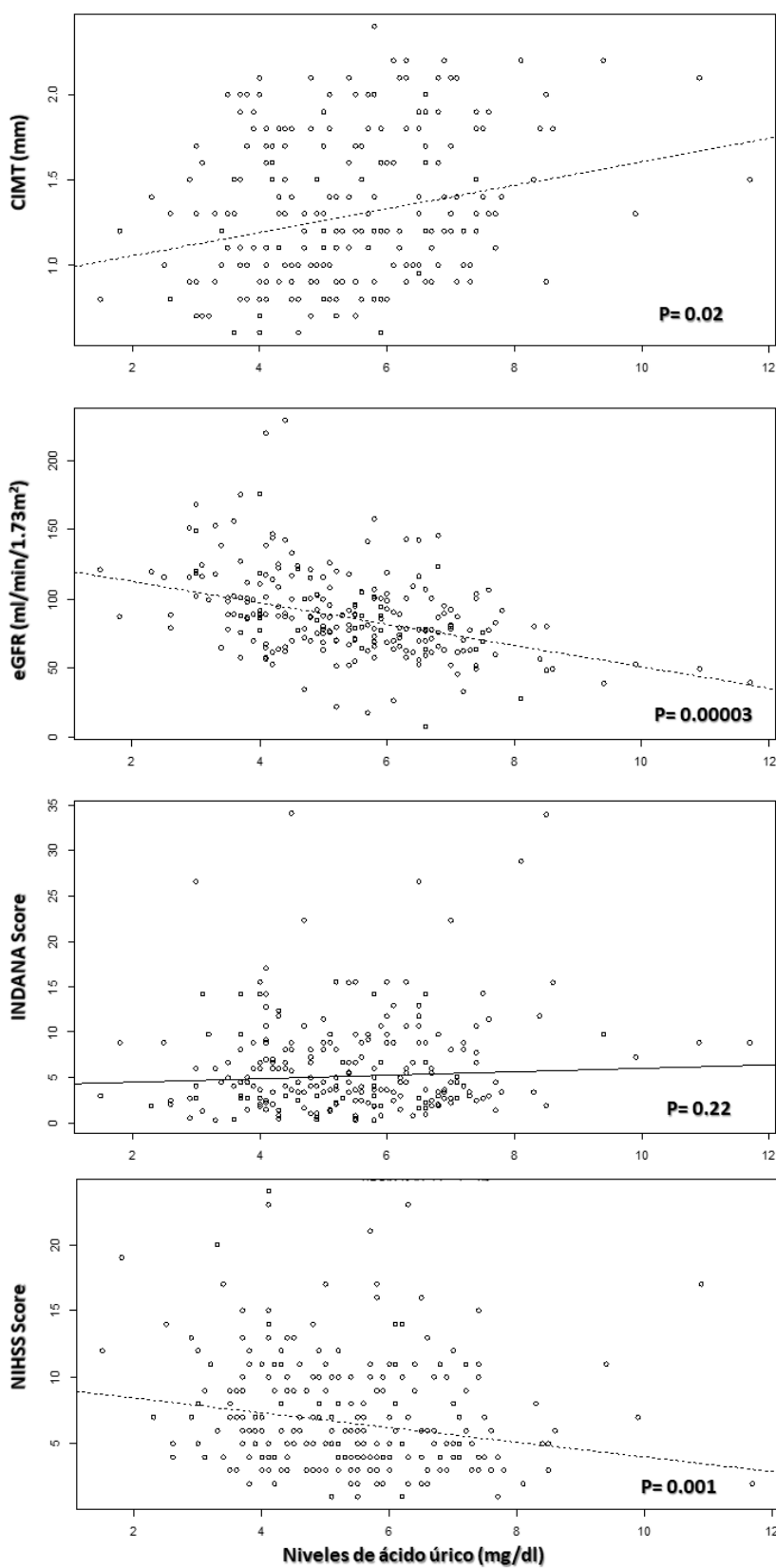


Figura 21: Análisis de correlación de Pearson robusto.

último esperado vistos los resultados del papel del ácido úrico en la fase aguda (apartado 4, página...) Para objetivar posibles diferencias en este análisis de correlación según el tipo de ictus por la clasificación de TOAST, se ha realizado el mismo por separado (figura 22). Como se observa, la correlación entre los niveles de ácido úrico y el CIMT se mantiene de forma significativa, si bien como se demuestra en la imagen, los pacientes con ictus TOAST 1 (arteriosclerosis de

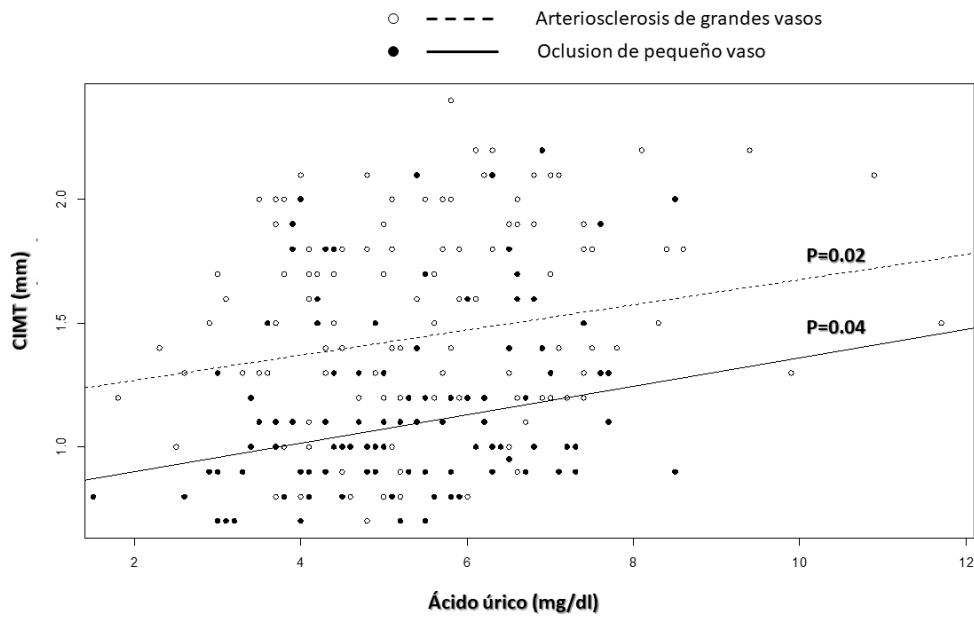


Figura 22: Correlación de Pearson, entre ácido úrico y CIMT, distribuido según TOAST.

grandes vasos) tienen un mayor CIMT comparado con los pacientes con ictus tipo TOAST 3 (oclusión de pequeño vaso).

Una vez realizado este análisis y como se reseñó en el apartado de métodos, se ha clasificado la muestra según los terciles de la distribución de ácido úrico y clasificado ésta según las categorías de Salonen. El primer tercil incluye a pacientes con niveles de ácido úrico entre 1.5 a 4.5 mg/dl, el segundo tercil entre 4.6 a 5.9 mg/dl y por último el tercero incluye a pacientes entre 6 y 11.7 mg/dl. Como se observa en la figura 23, encontramos un progresivo incremento de pacientes en la última categoría (enfermedad carotídea más marcada) a medida que progresamos en los terciles, y al contrario, el porcentaje de pacientes en la categoría menor (sin enfermedad carotídea) es mayor a medida que bajamos los terciles ( $p=0.005$ ).

Por último, en relación al resultado del análisis de regresión logística que se muestra en la figura 24, se observa cómo tras ajustar por todos los potenciales factores de confusión (eGFR, Glucosa plasmática, edad y niveles de ácido úrico), estos últimos resultan un predictor independiente para presentar un grosor íntima-media carotídeo mayor o igual a 1mm con una OR de 1.26 (IC95% 1.04-1.52,  $p=0.01$ ).

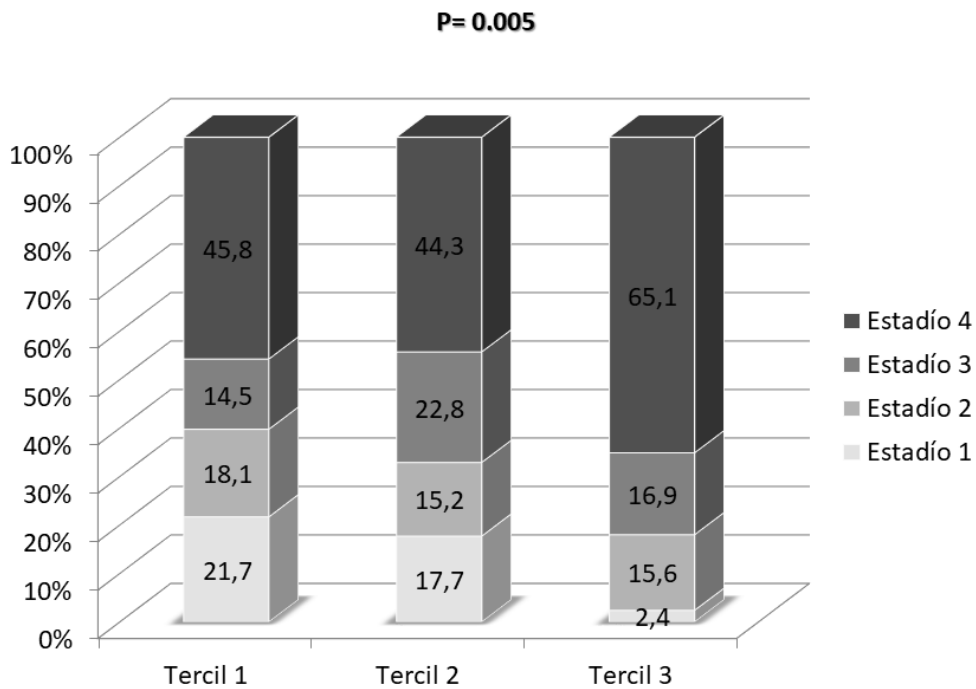


Figura 23: Distribución de los terciles de ácido úrico de la muestra, según las categorías de la clasificación de Salonen.

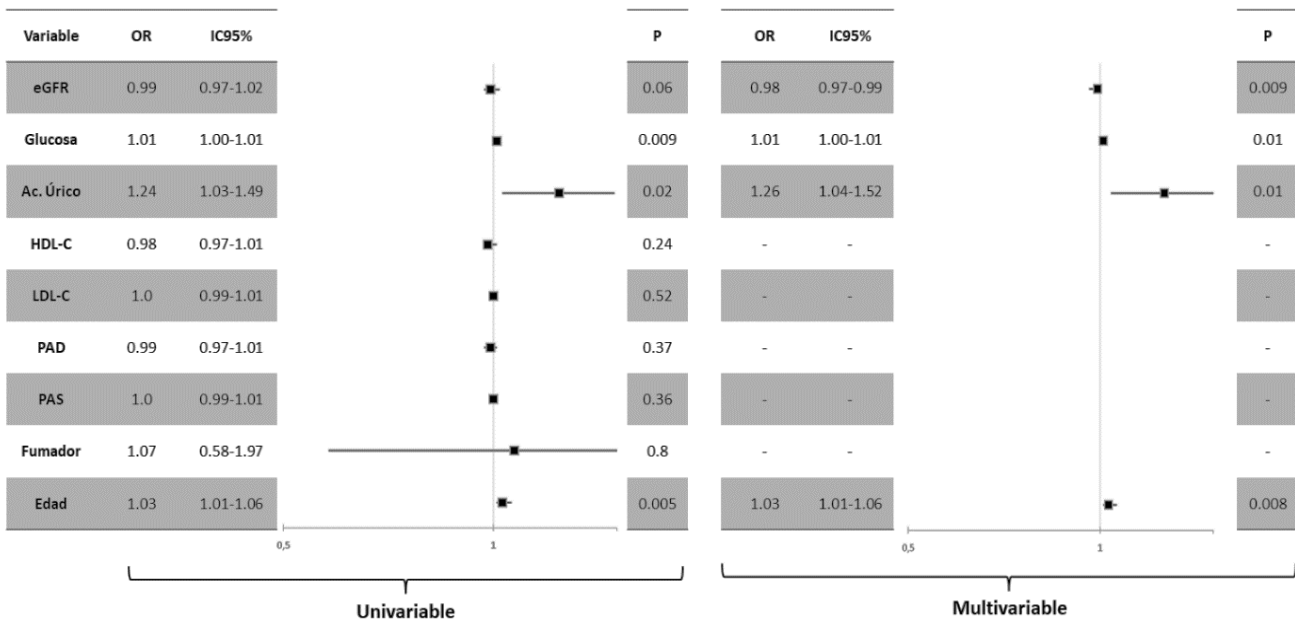


Figura 24: Análisis de regresión logística. eGFR: filtrado glomerular estimado por MDRD. HDL-C: Colesterol HDL; LDL-C: Colesterol LDL; PAD: presión arterial diastólica; PAS: Presión arterial sistólica. IC95%: intervalo de confianza al 95%

#### 5.d. DISCUSIÓN

El grosor íntima-media carotídea ha sido utilizado en estudios observacionales y ensayos clínicos como un marcador subrogado de enfermedad cardiovascular, ya que los datos de grandes estudios epidemiológicos observaron que se correlacionaba con la extensión del proceso aterosclerótico en las arterias coronarias [112] y con otros factores de riesgo cardiovascular [113-115]. En el caso de enfermedad cerebrovascular, algunos estudios han encontrado igualmente una asociación entre el GIM carotídeo y tanto la prevalencia como la incidencia del ictus [116-118]. Sin embargo, en el caso de pacientes en prevención secundaria el valor del GIM ha sido menos evaluado. Nuestros datos demuestran que los niveles de ácido úrico se correlacionan de forma positiva con el grosor medio carotídeo y con un incremento del grado de estenosis carotídea en pacientes que sufren un ictus isquémico en cuya patogénesis, la arteriosclerosis ha podido jugar un papel principal (categorías 1 y 3 de la clasificación TOAST). De hecho, el grupo con estenosis mayor tuvo los niveles más elevados de ácido úrico, mayor GIM, y un score de riesgo cardiovascular de forma similar y aunque poco ortodoxo (INDANA está validado para pacientes en prevención primaria) más elevado, sugiriendo no sólo una asociación entre los niveles de ácido úrico y la enfermedad carotídea (que se confirma con la distribución de los terciles de la muestra entre las categorías de Salonen), sino con un empeoramiento del perfil de riesgo vascular a cinco años, no obstante, al no existir en el presente análisis datos de seguimiento, no se puede establecer un potencial beneficio de la medición del GIM en aras a mejorar el pronóstico cardiovascular sobre un score predicho, aunque estos resultados reafirman un potencial papel de los niveles de ácido úrico y el riesgo cardiovascular como se ha mencionado en la introducción de esta tesis. Entre estos mecanismos, en el presente análisis hemos observado una potencial asociación entre los niveles de ácido úrico y la activación plaquetaria. Se sabe que el ácido úrico puede promover la activación de las células endoteliales y las plaquetas, así como la adhesividad de estas últimas [119]. Nuestro análisis muestra una asociación indirecta entre los niveles de ácido úrico y el tamaño de las plaquetas. Este tamaño,



medido por el volumen plaquetario medio, ha sido evaluado como un marcador indirecto de la funcionalidad plaquetaria, ya que estas, activadas, muestran un cambio en su morfología, aumentando en su tamaño. Un volumen plaquetario elevado se ha mostrado relacionado con pacientes que han sufrido un ictus [120], o en presencia de enfermedad vascular [121], e incluso con un aumento del GIM carotídeo [122].

Por otra parte, en el presente estudio se muestra como el grupo con más enfermedad carotídea contiene pacientes más ancianos, con más comorbilidad que incluye la enfermedad renal crónica. Se conoce que la edad es un determinante de una mayor hiperuricemia, principalmente en el sexo femenino debido a la pérdida del estado hormonal relacionado con los estrógenos ya que estos últimos actúan aumentando la excreción renal de ácido úrico [123]. El porcentaje de mujeres en nuestros grupos es importante y podría haber tenido influencia en los resultados, no obstante, como se muestra en la distribución por sexos del ácido úrico (figura 19), los niveles más elevados se encuentran entre los varones y en los modelos multivariantes, los niveles de ácido úrico permanecen como variable independiente tras ajustarlos por sexo y edad para presentar un GIM mayor de 1mm. Debemos también tener en cuenta que la función renal va decreciendo con la edad, y como se observa en la tabla 5 el grupo de mayor enfermedad carotídea es el que tiene menor filtrado glomerular. Existe controversia sobre el papel de la enfermedad renal en el GIM carotídeo [124]. Existen estudios que han mostrado una asociación modesta, especialmente en pacientes hipertensos [125]. En nuestro caso, en el modelo multivariante ajustado se muestra de nuevo un modesto efecto de la tasa estimada de filtrado glomerular con un GIM mayor o igual a 1mm de forma independiente a los niveles de ácido úrico. Como ya se ha referido, de forma similar, existe una relación entre los niveles de ácido úrico y el desarrollo de enfermedad renal [72-74], por lo que serán necesarios nuevos estudios para un mejor entendimiento de la interacción entre enfermedad renal, niveles de ácido úrico y enfermedad carotídea.

Finalmente, debemos remarcar que en este análisis, de nuevo aparecen los niveles de ácido úrico como potenciales protectores de daño neurológico, atendiendo a la menor gravedad neurológica valorada por la escala NIHSS a medida que aumenta el ácido úrico. Es por tanto plausible una potencial acción dual de éste, de tal manera que de una forma más crónica, actuaría de forma deletérea en el desarrollo de la arteriosclerosis y enfermedad renal y de una forma más aguda y local actuaría como antioxidante a nivel cerebral en respuesta a una isquemia en este territorio.



**6-EL ÁCIDO ÚRICO COMO  
MARCADOR PRONÓSTICO A  
UN AÑO EN PACIENTES CON  
ICTUS ISQUÉMICO.**



## **6.a. OBJETIVOS.**

Como se ha comentado en la introducción del presente trabajo, existen multitud de datos que apuntan hacia un efecto de los niveles elevados de ácido úrico sobre el incremento del riesgo de sufrir un evento vascular, que incluso llega a incrementar tanto la morbilidad como la mortalidad cardiovascular, especialmente cuando ya existe de base una hipertensión arterial [126]. En este sentido, un reciente metanálisis que incluyó más de 200.000 pacientes mostró de nuevo que la hiperuricemia aumenta de forma independiente el riesgo de mortalidad secundaria a enfermedades cardiovasculares incluida la enfermedad coronaria [127]. Por último una evidencia añadida es la derivada de los análisis realizados mediante randomización mendeliana que también vuelven a mostrar una relación causal entre los niveles elevados de ácido úrico y el incremento de la mortalidad cardiovascular y de la muerte súbita [128], en este caso concreto en pacientes con polimorfismos en el nucleótido del locus SLC2A9, relacionado con GLUT-9 y que conllevan un incremento de los niveles de ácido úrico y de gota en los pacientes portadores del polimorfismo.

Por otra parte, es también conocida y ya se ha referido en la introducción, la relación entre los niveles elevados de ácido úrico y la enfermedad renal crónica. Existen varios estudios prospectivos que han revelado que los niveles elevados de ácido úrico son un factor de riesgo independiente para el desarrollo de insuficiencia renal y de enfermedad cardiovascular [129, 130] y esto añade controversia, ya que la enfermedad renal por sí misma es un factor independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Se sabe que los pacientes con enfermedad renal terminal tienen 8 veces más probabilidad de morir que la población sin enfermedad renal [131] y que las causas de mortalidad cardiovascular representan cerca del 40% de todas las causas de muerte [132]. Igualmente se conoce que los pacientes con enfermedad renal terminal tienen sustancialmente un peor pronóstico tras un evento cardiovascular y así datos del registro GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)

mostraron que aquellos pacientes con enfermedad renal terminal tenían tres veces más mortalidad intrahospitalaria y más mortalidad a largo plazo e infartos de miocardio que la población general tras un evento coronario [133]. Sin embargo, los factores de riesgo tradicionales relacionados con los eventos cardiovasculares a pesar de ser muy prevalentes en este tipo de pacientes solo explica parcialmente el incremento de riesgo en esta población [134] por lo que existe un gran interés en encontrar nuevos factores de riesgo que ayuden a redefinir el riesgo cardiovascular de este grupo de población y en este sentido es preciso discriminar si el ácido úrico representa un verdadero factor de riesgo o es un marcador de deterioro de la función renal que es la que conlleva una mayor carga de riesgo vascular.

Nuestro objetivo en el presente análisis es analizar el papel de los niveles de ácido úrico en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (ictus isquémico) como indicadores de riesgo vascular a un año, dependiendo de la existencia o no de enfermedad renal.

#### **6.b. MATERIAL Y MÉTODOS.**

En el análisis se incluyen todos los pacientes del registro de ictus, que disponen de datos de seguimiento a un año.

El objetivo primario en este análisis ha sido la presencia o no de eventos cardiovasculares adversos durante el año de seguimiento (tomando como adversos el ictus e infarto agudo de miocardio fatal y no fatal más las hospitalizaciones por angina inestable, e insuficiencia cardíaca). Además se han analizado como objetivos secundarios la mortalidad cardiovascular exclusivamente y la mortalidad y reingresos por cualquier causa.

Para analizar la hipótesis de trabajo se ha realizado una primera subdivisión de los pacientes en función de si tienen o no enfermedad renal basada en la fórmula HUGO, que como ya se ha referido previamente discrimina mejor la presencia de insuficiencia renal especialmente en población anciana, si bien, se ha obtenido también la estimación del filtrado glomerular

mediante MDRD. Una vez realizada la primera clasificación, a cada grupo resultante se ha vuelto a re-clasificar en función de los niveles de ácido úrico. Estos niveles se han obtenido a partir de una curva ROC (Receiver operating characteristic) basada en el objetivo primario del estudio (presencia o no de eventos cardiovasculares adversos). En el caso de los pacientes sin enfermedad renal (figura 25) el área bajo la curva (ABC) fue de 0.632 y el punto de corte escogido

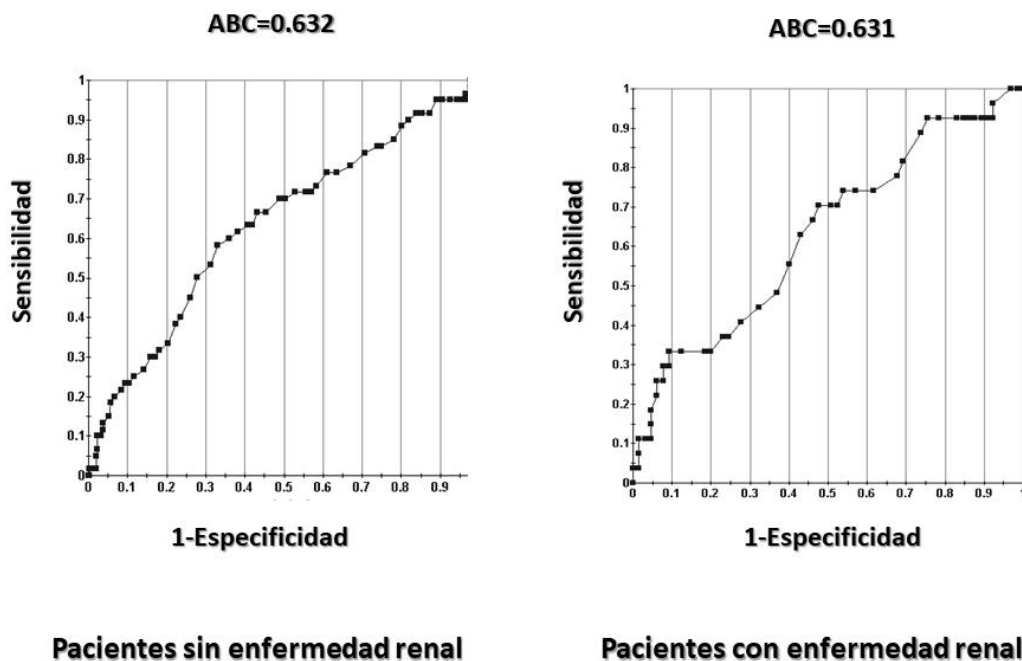


Figura 25: Curvas ROC (Receiver operating characteristic) de los niveles de ácido úrico en función del objetivo primario.

para el ácido úrico de 5.8 mg/dl, que tiene una especificidad de 72% y una sensibilidad de 50%.

En el caso de los pacientes con enfermedad renal, el ABC fue de 0.631 y el punto de corte en este caso fue de 6.8 mg/dl, con una especificidad de 72% y una sensibilidad de 41%.

Con esta clasificación se han obtenido cuatro subgrupos, como se muestra en la figura 26, dos de ellos sin enfermedad renal (A1 y A2) y otros dos con enfermedad renal (B1 y B2).



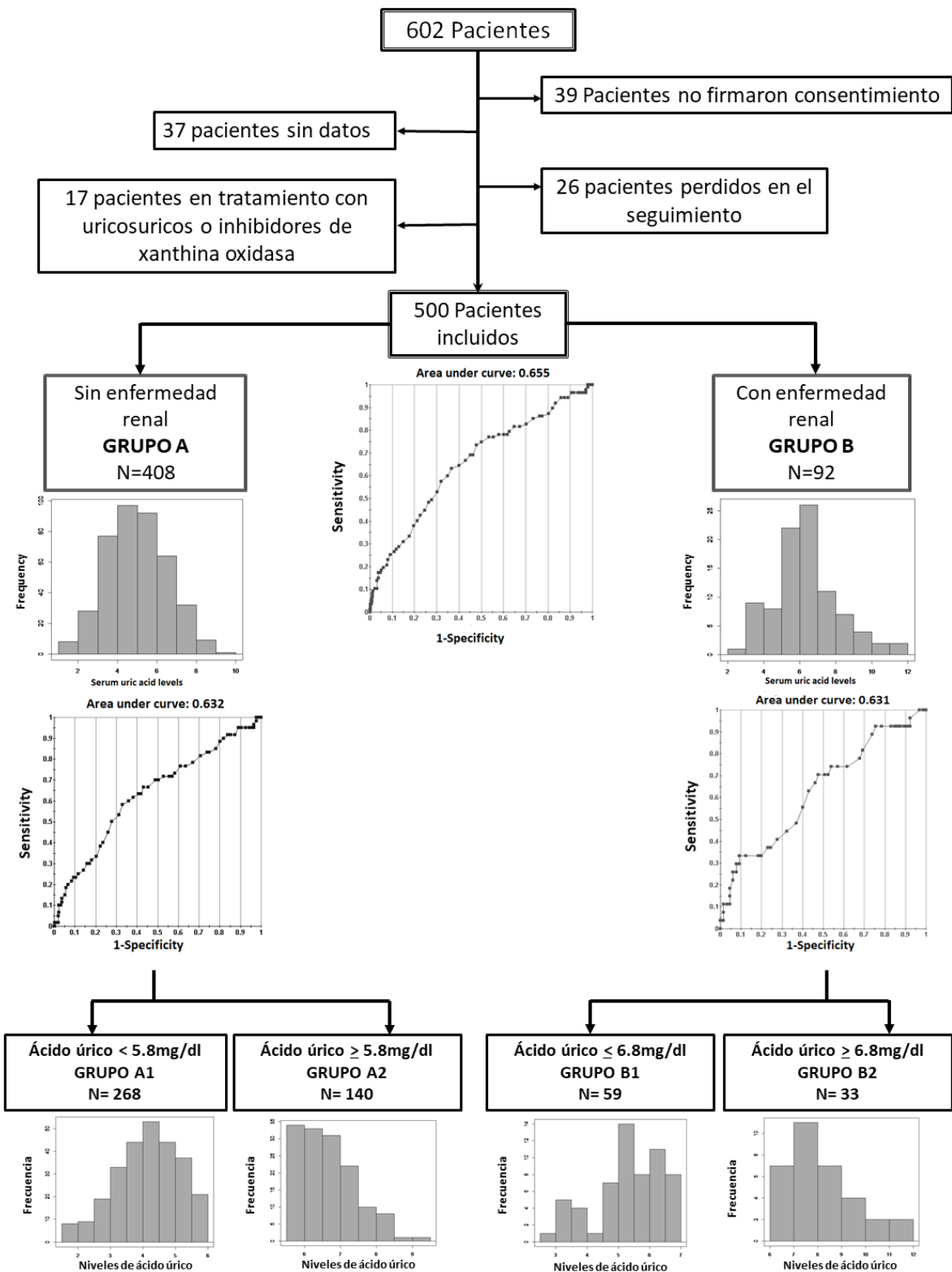


Figura 26: Diagrama de flujo del análisis, que incluye curvas ROC y distribución del ácido úrico de todos los grupos y subgrupos.

Para el análisis estadístico se han utilizado de nuevo métodos robustos. Las variables cualitativas se muestran como número absoluto y porcentaje. Para su comparación se ha utilizado el test de Chi cuadrado. Las variables cuantitativas se han expresado como medias recortadas al 20% y mad. Para las comparaciones por parejas se han utilizado el test de Yuen en caso de normalidad y el de Fligner-Policello en el resto. Para las comparaciones múltiples se ha utilizado ANOVA con la aproximación de Welch en caso de heterocedasticidad y el test de Brunner-Dette-Munk para el resto.

Se han generado dos análisis multivariantes mediante el test de regresión de cox. El primero de ellos incluye a toda la muestra, como variable dependiente se incluyen los niveles de ácido úrico (variable cuantitativa) y como dependiente el objetivo primario y tiempo hasta el evento. Se incluyen co-variables en función de la experiencia clínica, resultados previos y significación en el análisis univariante. El segundo análisis se realiza por grupos según la presencia de insuficiencia renal o no. Se toman las mismas variables dependientes e independientes así como las mismas covariables. En este último caso se aplica una reducción hacia adelante (step-forward analysis).

Finalmente se han generado curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, tanto con el objetivo primario como con los secundarios, y se han comparado con log-rank test. Se vuelve a utilizar el programa estadístico R.

### **6.c. RESULTADOS.**

Se han incluido en el análisis 500 pacientes (268, 53.6% varones). La media recortada de edad es de 76.8 años (mad 8.9) y la de los niveles de ácido úrico de 5.2 (1.8) mg/dl. La enfermedad renal estaba presente en 92 pacientes (18.4%) medida por la fórmula HUGO (figura 26) mientras que si se utiliza como criterio un filtrado glomerular estimado menor de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> por MDRD la disfunción renal habría incluido a 165 (33%) de la muestra.

En relación a los hallazgos entre pacientes con y sin enfermedad renal, grupos A y B (tablas 7 y 8), los pacientes con enfermedad renal son significativamente más ancianos ( $p=0.02$ ), con más antecedentes de hipertensión ( $p=0.01$ ) y de dislipidemia ( $p=0.02$ ).

<b>Variable</b>	<b>GRUPO A</b>	<b>GRUPO B</b>	<b>P</b>
<b>N</b>	408	92	
<b>Edad</b>	75.6 (8.8)	80.6 (6.6)	0.00001
<b>Sexo (Varones)</b>	209 (51.2)	59 (64.1)	0.02
<b>Hipertension</b>	337 (82.6)	85 (92.4)	0.01
<b>Dislipidemia</b>	173 (42.4)	51 (55.4)	0.02
<b>Tabaquismo</b>	76 (18.6)	12 (13)	0.2
<b>Diabetes mellitus tipo 2</b>	89 (21.8)	21 (22.8)	0.8
<b>TOAST</b>			
<b>1. I</b>	140 (34.3)	39 (42.4)	0.06
<b>2. II</b>	109 (26.7)	26 (28.3)	
<b>3. III</b>	131 (32.1)	21 (22.8)	
<b>4. IV</b>	10 (2.45)	4 (4.3)	

Tabla 7: Antecedentes y clasificación del ictus (TOAST), en función de la presencia o no de enfermedad renal (Grupos A y B).

Los niveles de ácido úrico (tabla 8) son más altos en los pacientes con enfermedad renal (5.01mg/dl vs 6.2mg/dl,  $p=0.0000$ ), así como la disfunción neurológica ( $p=0.04$ ) y la comorbilidad. Otras diferencias se muestran en la tabla 8. Además se debe recordar que el punto de corte de los niveles de ácido úrico con las mismas sensibilidades y especificidades de forma aproximada, es más elevado en el caso de los pacientes que tienen enfermedad renal (Grupo B).

Variable	GRUPO A	GRUPO B	P
N	408	92	
PAS (mmHg)	160.3 (29.6)	154 (22.9)	0.09
PAD (mmHg)	87.6 (16.3)	81.5 (14.8)	0.003
NIHSS	7.7 (4.4)	8.7 (4.4)	0.04
Rankin score	2.9 (1.5)	3.1 (1.5)	0.0006
CCI	6.9 (2.3)	9.3 (2.1)	0.00005
Glucosa (mg/dl)	116.4 (37.1)	115.9 (39.3)	0.7
Ácido Úrico (mg/dl)	5.0 (1.6)	6.2 (1.5)	0.00000
Hematocrito (%)	42 (4.6)	36.1 (5.3)	0.0000
Colesterol total (mg/dl)	186.3 (40)	167.8 (37)	0.0004
HDL-C (mg/dl)	41.9 (10.4)	40.5 (12.6)	0.31
LDL-C (mg/dl)	117.2 (34.8)	105.3 (35.6)	0.005
Triglicéridos (mg/dl)	109.2 (47.4)	106.7 (46.7)	0.65
Fibrinogeno (mg/dl)	398.2 (184)	489.1 (197.5)	0.0000
Log(eGFR) (ml/h/1.73m <sup>2</sup> )	1.9 (0.2)	1.6 (0.3)	0.0000
IECA	203 (49.7)	53 (57.6)	0.3
ARA 2	76 (18.6)	17 (18.4)	
Diuréticos de asa	74 (18.1)	25 (27.2)	0.09
Tiazidas	44 (10.8)	12 (13.1)	

Tabla 8: Resultados analíticos según los pacientes con y sin enfermedad renal (Grupos A y B). ARA 2: bloqueantes del receptor de angiotensina; CCI: Charlson comorbidity index; HDL-C: HDL Colesterol; IECA: Inhibidores del enzima convertidos de angiotensina; LDL-C: LDL Colesterol; log(eGFR): Box-cox conversion del filtrado glomerular estimado por MDRD; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica.

Con respecto a los cuatro grupos pre-especificados (A1, A2, B1 y B2), las principales diferencias significativas (Tablas 9 y 10) fueron la edad ( $p=0.0000$ ), el sexo (predominan los varones cuando los niveles de ácido úrico son más elevados,  $p=0.0001$ ), el deterioro neurológico medido por la escala NIHSS (mayor puntuación cuando los niveles de ácido úrico son más bajos,  $p=0.04$ ), los niveles lipídicos (tanto el colesterol total,  $p=0.002$ , como el HDL,  $p=0.039$  y LDL,  $p=0.019$ ), así

Variable	No enfermedad renal		p	Enfermedad renal		p	p*
	GRUPO A1	GRUPO A2		GRUPO B1	GRUPO B2		
<b>N</b>	268	140		59	33		
<b>Edad</b>	76.1 (8.8)	74.7 (8.8)	0.18	82.2 (7.4)	77.9 (4.4)	0.002	0.000001
<b>Sexo</b> <b>(Varones)</b>	119 (44.4)	90 (64.3)	0.00 01	36 (61)	23 (69.7)	0.4	0.0001
<b>Hipertension</b>	217 (80.9)	120 (85.7)	0.23	54 (91.5)	31 (93.9)	0.6	0.06
<b>Dislipidemia</b>	109 (40.7)	64 (45.7)	0.32	28 (47.6)	23 (69.7)	0.03	0.01
<b>Tabaquismo</b>	49 (18.3)	27 (19.3)	0.8	8 (13.6)	4 (12.1)	0.84	0.6
<b>D. Mellitus</b> <b>tipo 2</b>	83 (31.1)	42 (30)	0.82	21 (35.6)	16 (48.5)	0.22	0.19
<b>TOAST</b>							
<b>5. I</b>	100 (37.3)	40 (28.6)	0.35	23 (38.9)	16 (48.5)	0.05	0.06

6. II	71 (26.5)	38 (27.1)	21 (35.6)	5 (15.1)
7. III	83 (31)	48 (34.3)	10 (16.9)	11 (33.3)
8. IV	5 (1.9)	5 (3.6)	3 (5.1)	1 (3)

Tabla 9: Antecedentes y clasificación (TOAST) de los cuatro grupos pre-especificados.

como los niveles de fibrinógeno (progresivamente más elevados a través de los grupos, figura 27,  $p=0.0001$ ).

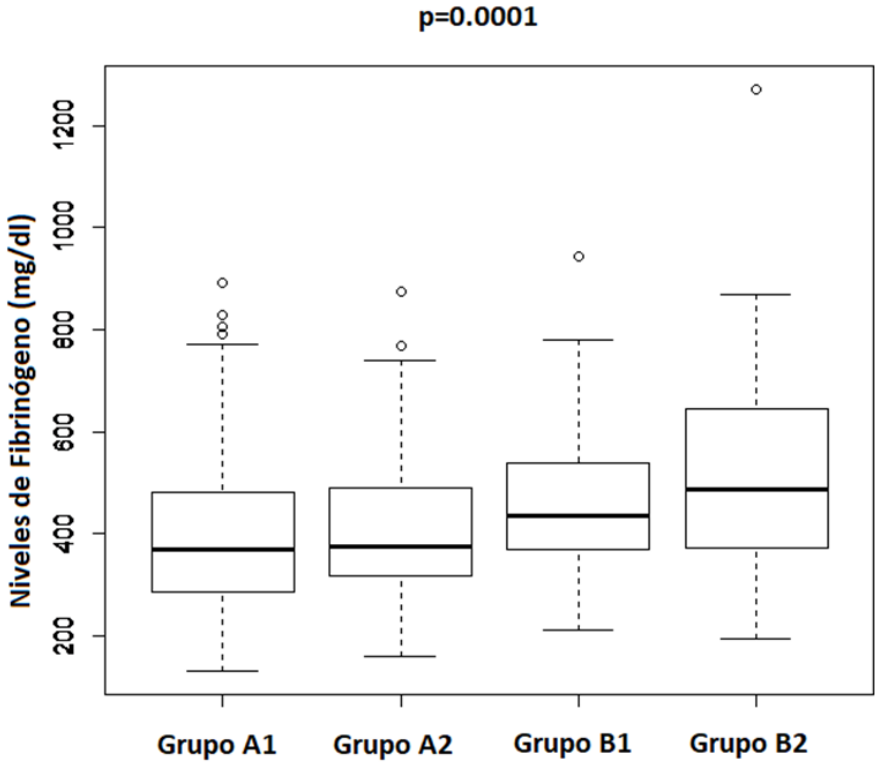


Figura 27: Distribución de los niveles de fibrinógeno por subgrupos pre-especificados.

Desde el punto de vista del tratamiento, se debe resaltar que los pacientes con enfermedad renal tomaban diuréticos, especialmente tiazidas. Otros hallazgos de nuevo pueden verse en las tablas 8 y 10.

En cuanto al seguimiento de los pacientes, la media fue de 42.3 (19) semanas. En ese tiempo, el objetivo primario sucedió en 87 pacientes (17.4%) y 67 (13.4%) fueron muerte de origen cardiovascular. El grupo A registró el objetivo primario en 60 casos (14.7%) y el grupo B en 23 (29.3%), siendo por tanto más frecuente el evento primario en los pacientes con enfermedad renal. Por subgrupos, el objetivo primario se produjo en 28 (10.4%) pacientes del grupo A1, en 32 (22.8%) del grupo A2, en 15 (25.4%) del grupo B1 y por último en 12 (36.4%) del grupo B2.

Variable	Sin enfermedad renal		p	Enfermedad renal		p	p*
	GRUPO A1	GRUPO A2		GRUPO B1	GRUPO B2		
<b>PAS (mmHg)</b>	160.9 (29.6)	159.2 (29.6)	0.44	153.7 (22.2)	154.9 (23.7)	0.84	0.48
<b>PAD (mmHg)</b>	87.3 (16.3)	88.2 (14.8)	0.79	79.9 (14.8)	85.2 (14.8)	0.15	0.05
<b>NIHSS</b>	8.2 (4.4)	6.8 (4.4)	0.003	9 (4.4)	8.2 (4.4)	0.56	0.04
<b>Rankin score</b>	3 (1.5)	2.6 (1.5)	0.003	3.4 (1.5)	3.4 (1.5)	0.86	0.002
<b>CCI</b>	6.6 (2.2)	7.0 (2.4)	0.16	9.2 (2.3)	9.5 (1.6)	0.53	0.0008
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	116.3 (37.8)	116.8 (36.3)	0.73	114.6 (41.5)	119.3 (32.6)	0.67	0.85
<b>Ácido úrico (mg/dl)</b>	4.2 (1.0)	6.6 (0.74)	0.000 0	5.5 (1.0)	7.9 (1.5)	0.0000	0.0000

<b>Hematocrito</b>	41.5	42.9	0.03	36 (6.1)	36.2	0.72	0.0001
(%)	(4.4)	(4.4)			(4.1)		
<b>Colesterol total (mg/dl)</b>	185.3	188	0.54	170.3	165	0.48	0.002
	(42.2)	(34.1)		(41.5)	(32.6)		
<b>HDL-C (mg/dl)</b>	43.0	40.0	0.009	40.8	40.2	0.8	0.039
	(11.9)	(8.9)		(13.3)	(8.9)		
<b>LDL-C (mg/dl)</b>	117.1	117.6	0.8	109.4	100.7	0.23	0.019
	(37.1)	(33.3)		(38.5)	(28.2)		
<b>Triglicerides (mg/dl)</b>	103.9	122.4	0.004	99.6	120.4	0.08	0.06
	(41.5)	(57.1)		(41.5)	(50.4)		
<b>Fibrinogeno (mg/dl)</b>	395.1	404.3	0.39	464.7	532.6	0.19	0.0001
	(197)	(174.5)		(176)	(273)		
<b>Log(eGFR) (ml/h/1.73m)</b>	1.9	1.8	0.000	1.6 (0.34)	1.5	0.19	0.0003
	(0.15)	(0.18)	3		(0.23)		
<b>2)</b>							
<b>IECA</b>	131	72 (51.4)	0.86	32 (54.2)	21 (63.6)	0.67	0.74
	(48.8)						
<b>ARA 2</b>	50 (18.6)	26 (18.6)		12 (20.3)	5 (15.1)		
<b>Diuréticos de asa</b>	43 (16)	31 (22.1)	0.11	15 (25.4)	10 (30.3)	0.06	0.01
<b>Tiazidas</b>	26 (9.7)	18 (12.8)		4 (6.8)	8 (24.2)		

Tabla 10: Resultados analíticos según los grupos pre-especificados (Grupos A1, A2 y B1, B2). ARA 2: bloqueantes del receptor de angiotensina; CCI: Charlson comorbidity index; HDL-C: HDL Colesterol; IECA: Inhibidores del enzima convertidos de angiotensina; LDL-C: LDL Colesterol; log(eGFR): Box-cox conversion del filtrado glomerular estimado por MDRD; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica. P\*: comparación de los cuatro grupos juntos.



El primer modelo de regresión de Cox (tabla 11), se ha construido con la totalidad de la muestra, incluyendo como covariables la edad, el sexo, la comorbilidad (Charlson), el déficit

VARIABLE	H.R.	95% CI	P
Edad	0.99	0.96-1.02	0.88
Sexo (varón)	1.2	0.75-1.92	0.43
PAS	1.00	0.99-1.02	0.09
PAD	0.98	0.96-1.00	0.08
NIHSS	1.02	0.96-1.09	0.35
Rankin	1.26	0.94-1.68	0.11
CCI	1.08	0.98-1.20	0.10
Glucosa	1.00	0.99-1.00	0.99
HDL-C	0.98	0.96-1.00	0.26
LDL-C	1.00	0.99-1.00	0.42
Log(eGFR)	0.7	0.21-2.80	0.67
Fibrinogeno	1.00	0.99-1.00	0.11
Ácido úrico	1.45	1.17-1.81	0.006

Tabla 11: Análisis de regresión de Cox. CCI: índice de comorbilidad de Charlson; HDL-C: Colesterol HDL; LDL-C: Colesterol LDL; Log (eGFR): conversión Box-Cox del filtrado gomerular estimado; NIHSS: Escala de deterioro neurológico; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

neurológico (NIHSS), el déficit funcional (Rankin), la presión arterial sistólica y diastólica, el colesterol HDL y LDL, la glucemia, la estimación del filtrado glomerular (log(eGFR)) y los niveles de fibrinógeno. Según este modelo, los niveles de ácido úrico se asociaron de forma significativa con la posibilidad de sufrir un evento primario (HR 1.45, 95%CI 1.17-1.81, p=0.006). El segundo

modelo, se ha construido tomando por separado los paciente con y sin enfermedad renal (figura 28), escogiendo las mismas covariables que en el primer modelo, en este caso con análisis hacia adelante. De forma similar al modelo previo, los niveles de ácido úrico se han relacionado de forma significativa con una mayor probabilidad de sufrir un evento primario tanto en pacientes sin enfermedad renal (HR 1.42, 95%CI 1.2-1.7, p=0.00006) junto con el déficit neurológico (NIHSS) y la edad, así como en pacientes con enfermedad renal (HR 1.29, 95%CI 1.06-1.58, p=0.009) en esta ocasión junto con el NIHSS, el fibrinógeno y la presión arterial sistólica.

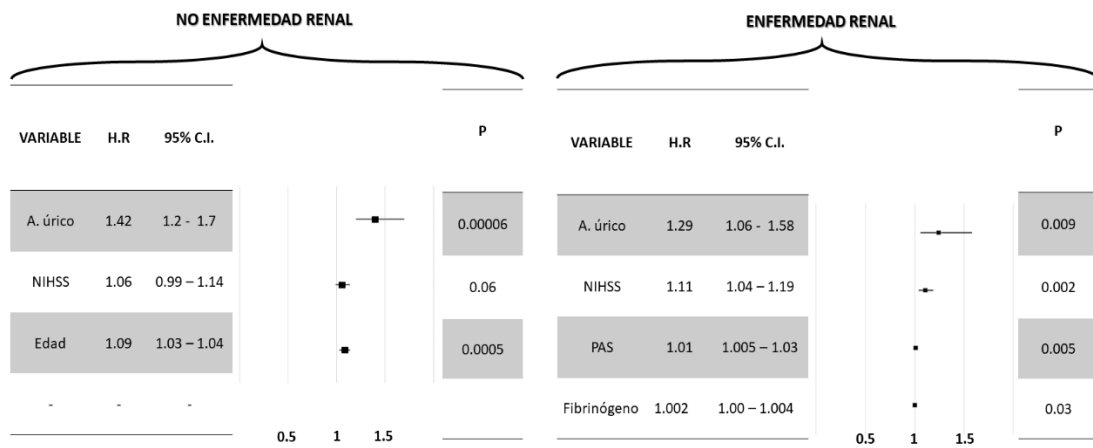


Figura 28: Modelo de regresión de Cox, por grupos de enfermedad renal. NIHSS: Déficit neurológico; PAS: presión arterial sistólica.

Finalmente, como se muestra en las curvas de Kaplan-Meier, existe una mayor probabilidad de sufrir un evento cardiovascular en función de la presencia de enfermedad renal y los niveles más elevados de ácido úrico (log-rank, p=0.00001, figura 29), de forma similar con la probabilidad de sufrir un ingreso o muerte por cualquier causa (p=0.0002) y en el caso de la mortalidad cardiovascular, no se objetivan diferencias relativas a los niveles de ácido úrico en el caso de pacientes con enfermedad renal (p=0.003, figura 30).

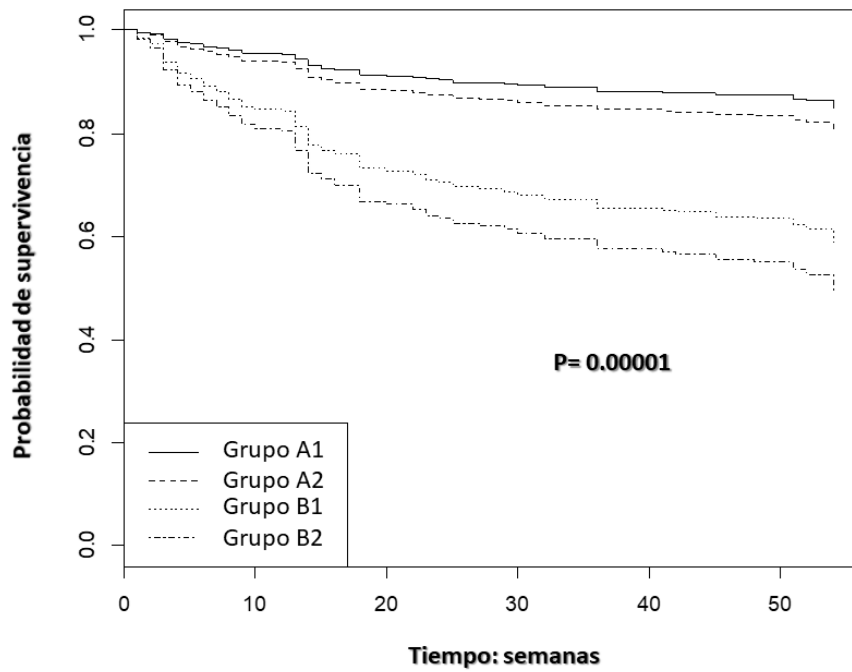


Figura 29: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para el objetivo primario.

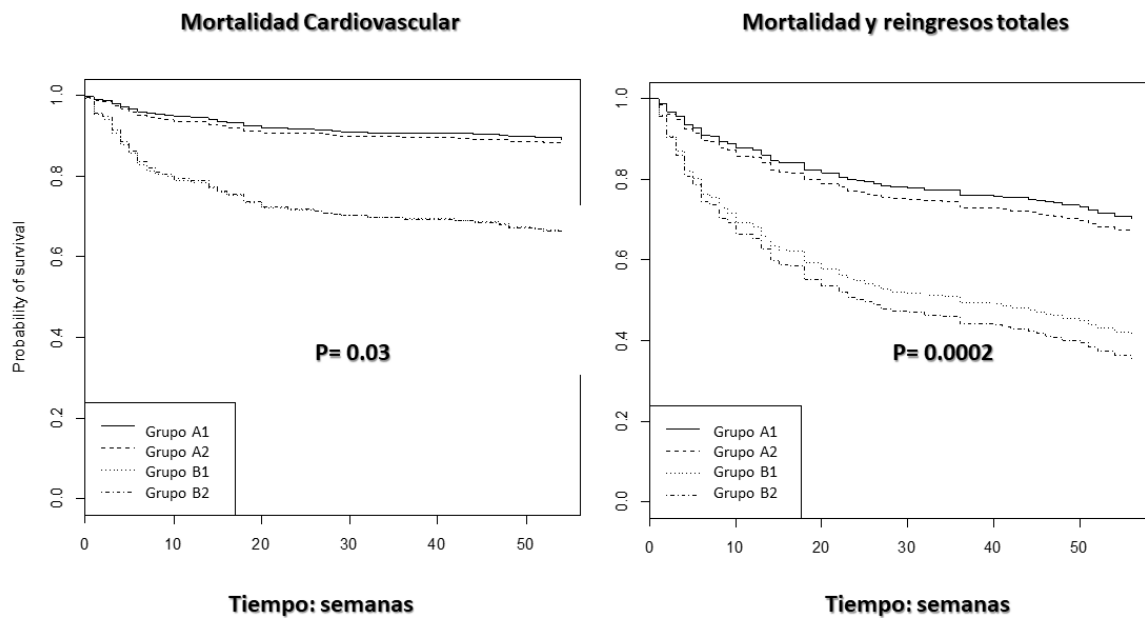


Figura 30: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los objetivos secundarios

## 6.d.DISCUSIÓN.

En el presenta análisis, los niveles de ácido úrico, medidos dentro de las 24 horas tras el ingreso por un ictus isquémico, son un marcador independiente de mal pronóstico cardiovascular y podrían predecir eventos vasculares tanto en pacientes con y sin enfermedad renal.

Aunque el estudio se ha centrado en el pronóstico cardiovascular, se ha objetivado de nuevo una relación inversa entre los niveles de ácido úrico y el daño neurológico (figura 31), presuponiendo un posible efecto beneficioso de los niveles elevados de ácido úrico sobre la capacidad funcional a corto plazo de forma similar a como se ha mostrado en estudios previos [85].

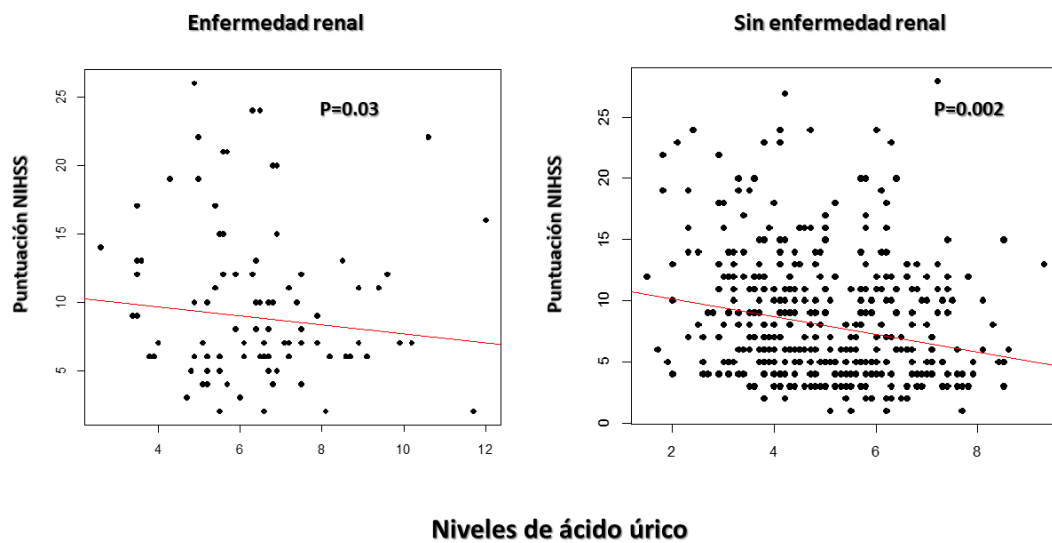


Figura 31: Regresión lineal que relaciona los niveles de ácido úrico con la puntuación obtenida en la escala NIHSS

Con respecto al pronóstico cardiovascular, ya se ha referido que en población general los niveles de ácido úrico se han asociado de forma independiente con un incremento de la mortalidad cardiovascular en múltiples análisis, sin embargo, esta relación no se ha estudiado tan

frecuentemente en pacientes que han tenido un ictus isquémico. Weir et al [49], observaron un elevado porcentaje de eventos vasculares cuando los niveles de ácido úrico eran elevados, y Karagiannis et al [135] de forma similar demostraron que un elevado nivel sérico de ácido úrico era predictor de mortalidad precoz tras un ictus. Estas asociaciones, no obstante, son controvertidas ya que los pacientes con hiperuricemia tienen una elevada prevalencia de otras comorbilidades tales como el síndrome metabólico o la diabetes, así como una edad más alta, todos ellos relacionados asimismo con un incremento del riesgo cardiovascular y un peor pronóstico en pacientes que han sufrido un ictus.

Una de esas comorbilidades es la enfermedad renal. Se sabe que estos pacientes, por su parte tienen un incremento del riesgo vascular lo que podría sugerir la existencia de un mecanismo compartido que una la hiperuricemia con la enfermedad vascular en estos pacientes. En general, existe una fuerte correlación entre los niveles de ácido úrico que se muestra también en este análisis, lo que refuerza el concepto de que esta enfermedad renal puede actuar como confusor estadístico a la hora de analizar la asociación del ácido úrico con la enfermedad cardiovascular. Cuando se separa la presencia de enfermedad renal y se analiza como grupos diferentes, se objetiva una mayor homogeneización entre otros posibles confusores como la edad, la presencia de hipertensión o dislipemia y la comorbilidad (tablas 9 y 10). Además, al utilizar para la discriminación la fórmula HUGO, se ha prevenido de alguna manera una sobre-estimación de la insuficiencia renal [64].

Con estos resultados, parece claro que en nuestra población sin enfermedad renal, los niveles de ácido úrico determinan una elevada asociación con nuevos eventos vasculares tras un ictus, lo que parece discrepar con estudios previos que señalaron una atenuación de esta asociación cuando se ajustaba a la función renal [135]. Es posible, que en este último caso, la utilización de métodos de detección de enfermedad renal basados en la estimación del filtrado glomerular pudieran haber afectado a los resultados por motivos ya previamente discutidos.

Por último, en el caso de pacientes con enfermedad renal, hemos observado que su pronóstico cardiovascular es peor (la carga basal de enfermedad cardiovascular también es mayor), y que de forma similar, está influenciada por los niveles de ácido úrico, aunque en este caso los factores de confusión son más numerosos y los niveles de ácido úrico que determinan mala evolución también son más elevados que en los grupos sin enfermedad renal, sin embargo, podemos plantear la hipótesis de una posible relevancia clínica de estos niveles de ácido úrico resultantes fundamentalmente de una disminución en su aclaramiento producida por el fallo renal.

En cualquier caso, tanto en una población como en otra, son necesarios más estudios, ya que no existe evidencia sólida para recomendar tratamiento farmacológico dirigido a disminuir los niveles de ácido úrico en pacientes con hiperuricemia leve asintomática en aras a reducir sus eventos cardiovasculares.



# **7-RESUMEN FINAL**





La controversia que suscita el papel que el ácido úrico juega en nuestro organismo más allá de la ausencia evolutiva de un enzima que lo degrade se demuestra en el presente trabajo.

Posiblemente, la enfermedad cerebrovascular es paradigmática en esta dualidad oxidante-antioxidante del ácido úrico y su homeostasis.

Desde la década de los 80 del siglo pasado se reconoce el potencial del ácido úrico como un potente “aclarador” de radicales libres de oxígeno, radicales peroxil y radicales hidroxil y por tanto un agente antioxidante que en este caso actuaría a nivel plasmático protegiendo a las células del daño oxidativo [137]. Una de las localizaciones donde más se ha observado este papel es el sistema nervioso central. No sólo en el caso del ictus, también en otros procesos como la encefalomiелitis alérgica, la esclerosis múltiple [138] o la enfermedad de Parkinson [139].

En general, esta acción antioxidante se produce no como consecuencia de la elevación crónicamente mantenida del ácido úrico sino como aumentos agudos en respuesta a un estímulo que en el caso del ictus sería la propia isquemia en el área cerebral. Es posible, que la modificación local del pH, incline a una acción por parte del enzima xantino oxidoreductasa (XOR) hacia una mayor producción de moléculas antioxidantes vía NADPH (figura 6). Pero también se sabe que esta acción protectora en el caso del ictus está mediada por una mejor recuperación de la reperfusión tisular en el área de penumbra, relacionada con el metabolismo de las especies reactivas de oxígeno (ROS). Se sabe que en condiciones normales un 5% del oxígeno que se respira se metaboliza hacia la formación de agua mediante la generación de superóxido ( $O_2^-$ ) que se une al peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ).

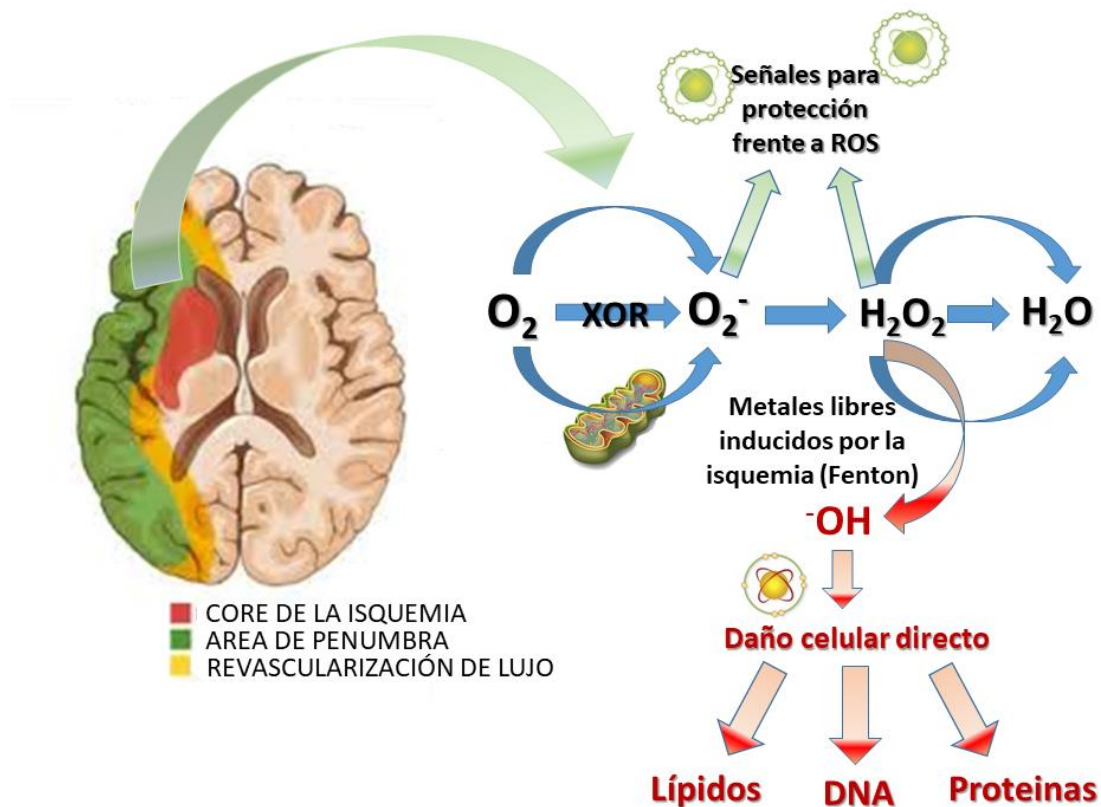


Figura 32: Actuación del ácido úrico por medio de XOR en la zona de reperusión cerebral y reacción de Fenton. (Modificado de [140]).

Tanto una molécula como otra (figura 32) actúan activando determinados genes que a su vez producen múltiples proteínas protectoras. En el caso de un proceso de isquemia-reperusión existe un desbalance que conlleva a la formación de radicales hidroxil ( $-OH$ ) entre otras por la reacción de Fenton que utiliza algunos iones metálicos, el más frecuente el hierro [140]. Cuando existe una mayor cantidad de ácido úrico se evitaría o minimizaría este desequilibrio y por tanto disminuiría el daño provocado en esta zona por la oxidación. El resultado es una menor área cerebral isquémica y un menor daño en la reperusión que se produce en el área de penumbra, lo que se traduce como muestran nuestros resultados en un menor daño neurológico en la fase aguda, con un score neurológico de perfil más favorable, cuanto más elevados son los niveles de ácido úrico, y asimismo un mejor perfil funcional en estos pacientes. Estos resultados por otra parte se confirman tanto en pacientes con enfermedad renal como sin ella. Si bien es cierto que los pacientes con enfermedad renal tienen un mayor daño neurológico, hecho conocido

previamente en la literatura en esta población, que en nuestro estudio tiene también más elevados niveles de úrico. Éstos son capaces de modificar el daño neurológico en pacientes con ictus, si bien de una forma más suave que en población sin enfermedad renal, posiblemente y como ya se ha discutido, por la carga vascular añadida y comorbilidad que tienen estos pacientes. Es de destacar además, que la selección de los pacientes con enfermedad renal se ha realizado basada en la fórmula HUGE que evita la sobre-estimación de esta situación en pacientes ancianos y que tiene una excelente correlación en nuestro trabajo con los niveles de ácido úrico (figura 8), lo que enlaza de alguna manera con los siguientes hallazgos de esta tesis.

Como se discutió en la introducción, existe una controvertida relación entre el ácido úrico y la enfermedad renal. No está lo suficientemente claro si el ácido úrico es un marcador o un factor de riesgo independiente para el desarrollo y la progresión de enfermedad renal. Lo que sí está claro, y se ha reproducido en el presente trabajo es que existe una correlación entre los niveles de ácido úrico y el filtrado glomerular renal (se debe recordar que el riñón se encarga de la excreción de ácido úrico y que un funcionamiento anormal puede conllevar una disminución de su aclaramiento). Por otra parte igualmente se conoce el papel destacado de la enfermedad renal en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

Tanto en la enfermedad renal como en la enfermedad cardiovascular el papel del ácido úrico se relaciona con una acción pro-oxidante, no a nivel plasmático sino a nivel intracelular en diferentes territorios, y durante un período de exposición más largo (al contrario que los efectos en el sistema nervioso central, a nivel plasmático y de forma puntual). Así a nivel renal la activación intracelular de la enzima NADPH oxidasa sería responsable del aumento del estrés oxidativo, daño mitocondrial, depleción de ATP y activación anómala del sistema renina angiotensina (Figura 33) [141].

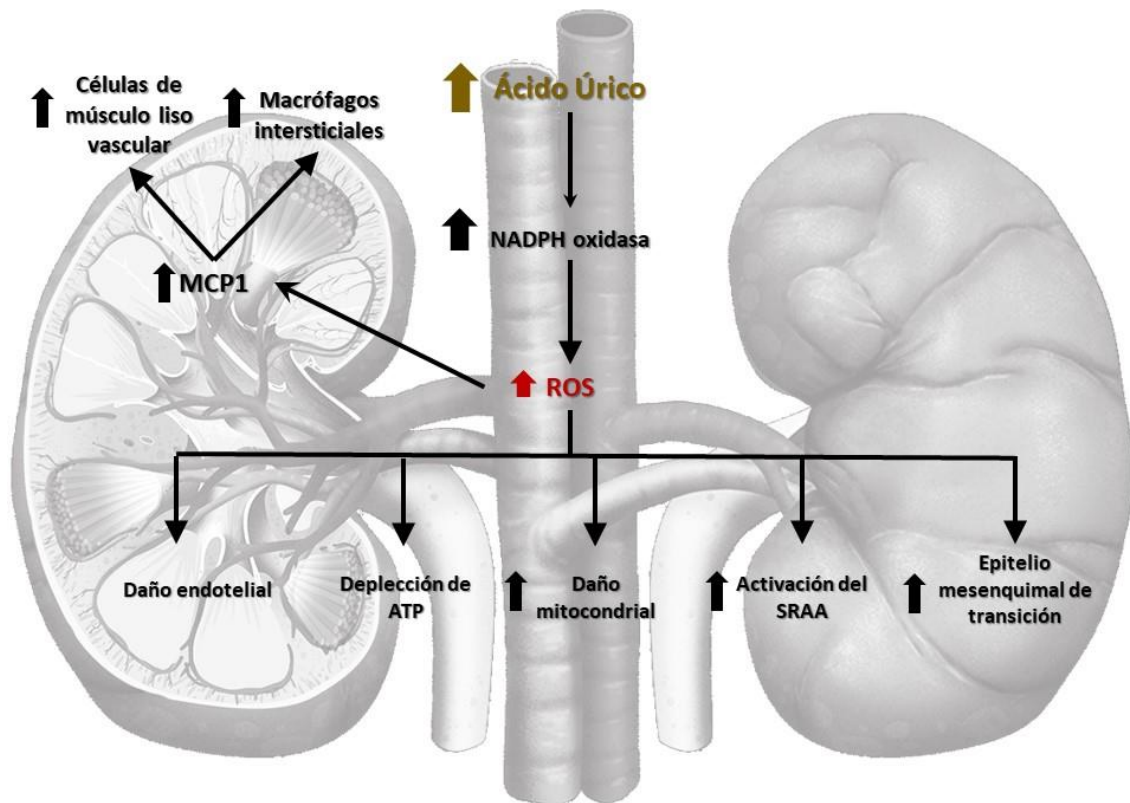


Figura 33: Mecanismo del daño renal producido por la elevación del ácido úrico, por la vía de NADPH oxidasa. ROS: especies reactivas de oxígeno; ATP: adenosín tri-fosfato; MCP1: proteína quimioatrayente de monocitos. (Modificado de [143])

A través de esta misma vía de activación de NADPH oxidasa interviene sobre la célula adiposa, en este caso además XOR produce un incremento en el depósito lipídico dentro de los adipocitos [142]. Sobre el lecho vascular la activación de NADPH oxidasa por el ácido úrico también ejerce el mismo efecto, y además, mediante la inhibición de la NO sintasa endotelial (eNOS) actuaría sobre la homeostasis del óxido nítrico y por tanto empeorando la vasodilatación e incrementando la insulinoresistencia (figura 34) [143]. En este sentido, hemos observado como nuestros pacientes con ictus, presentan una mayor afectación de su arteria carótida, que en el grupo de niveles más altos de ácido úrico tenía un aumento del grosor íntima media, derivado

de la acción a nivel intracelular del ácido úrico sobre NADPH oxidasa y NO sintasa como se acaba de explicar.

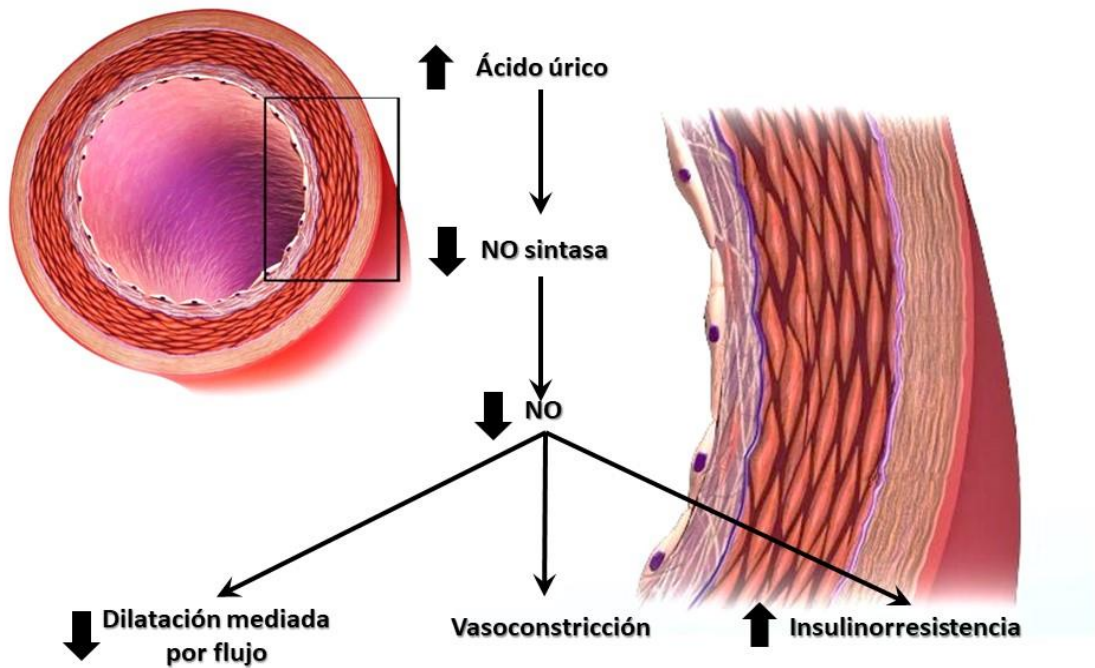


Figura 34: Mecanismo de acción del ácido úrico sobre la célula endotelial, mediado por la inhibición de la NO sintasa. NO: Óxido nítrico. (Modificado de 143).

Pero además también observamos como esos niveles de ácido úrico determinaban un mayor grado de estenosis en la carótida, por un supuesto mayor crecimiento de la placa de ateroma. A este nivel, es plausible, que el efecto del ácido úrico sobre la misma esté mediado por la activación nuevamente de XOR, que junto a los radicales libres derivados de la metabolización del ácido úrico, posee efectos pro-inflamatorios, y pro-trombóticos que intervendrían en el crecimiento y complicación de la placa de ateroma [24], figura 35.

En definitiva, esta intervención sobre el endotelio y placa de ateroma en el lecho vascular, es la que determina un incremento en el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares, a lo que se debe añadir, como ya de comenté al inicio del trabajo la conocida relación que los niveles de ácido

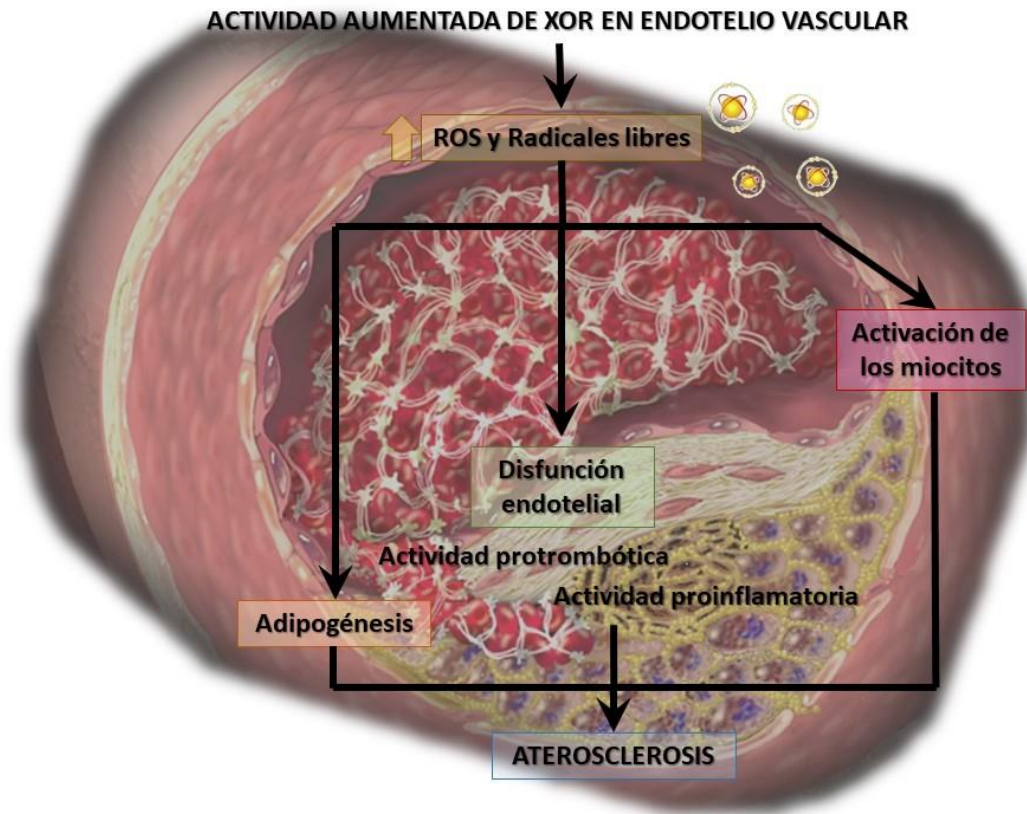


Figura 35: Relación entre la actividad de XOR y la formación de la placa de ateroma. XOR: Xantino oxidoreductasa; ROS: especies reactivas de oxígeno. Adaptado de [24].

úrico tienen con el desarrollo de hipertensión arterial, diabetes mellitus y síndrome metabólico, todos ellos factores de riesgo conocidos para desarrollar eventos cardiovasculares, y que de forma integrada se presentan en la figura 36. La última parte de esta tesis confirma este potencial efecto adverso sobre el pronóstico cardiovascular de los pacientes que han sufrido un ictus, determinando de una parte una diferenciación del riesgo también en prevención secundaria, con la necesidad emergente por tanto de una mejor estratificación del mismo en este tipo de pacientes y de la necesidad de realizar ensayos clínicos que nos permitan conocer mejor los potenciales efectos beneficiosos de disminuir los niveles de ácido úrico en este tipo de pacientes cuando sus niveles se encuentran mediana o moderadamente elevados. Pero



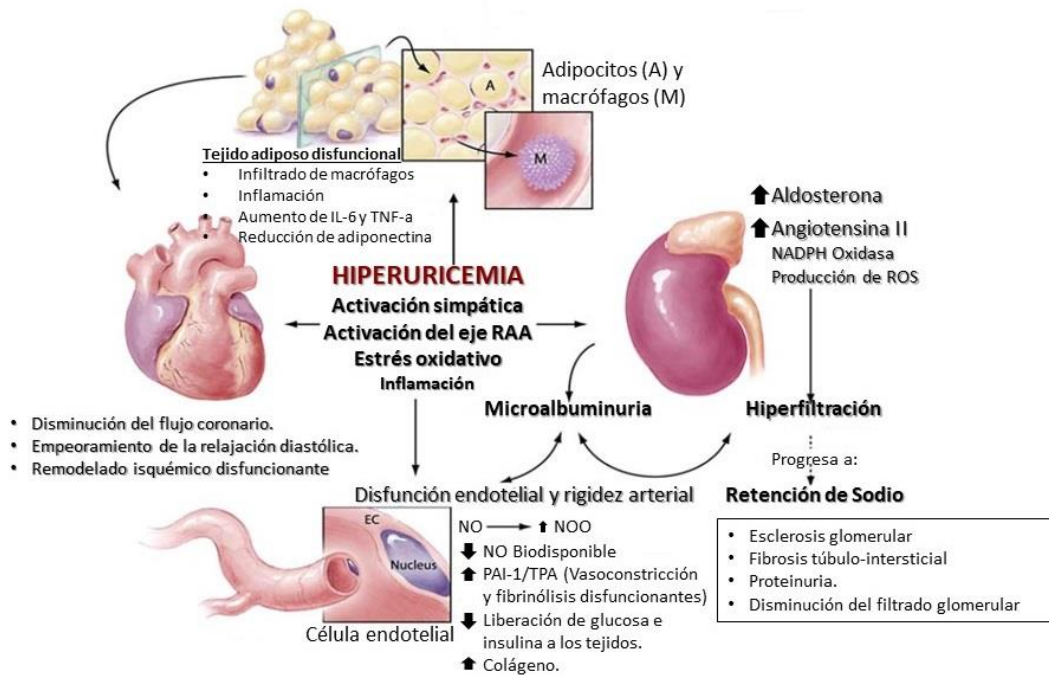


Figura 36: Integración de todas las acciones del ácido úrico como factor de riesgo cardiovascular. Modificado de [144].

además, en esta parte, se observa de nuevo cómo los pacientes con enfermedad renal, son los que peor pronóstico tienen, por añadir esta comorbilidad una mayor carga de daño vascular como ya se ha comentado, siendo igualmente relevante en cualquier caso y también en esta población los niveles de ácido úrico que determinan un peor pronóstico y que por tanto también debería ser objetivo de futuras investigaciones dirigidas a regular a la baja sus niveles, en aras a obtener un mayor beneficio cardiovascular.

Por tanto y como conclusiones finales de la presente tesis podemos deducir:

1. Que los niveles elevados de ácido úrico medidos en la fase aguda de un ictus isquémico determinan un mejor pronóstico desde el punto de vista de déficit neurológico y funcional de los pacientes en ese momento agudo.
2. Que ese mejor pronóstico es independiente de la presencia o no de enfermedad renal, beneficiándose este último grupo igualmente de esos efectos beneficiosos.



3. Que sobre el lecho vascular, esos mismos niveles de ácido úrico al aumentar se correlacionan con un mayor daño endotelial determinado por el incremento del grosor íntima media y con la formación de la placa de ateroma determinado por el grado de estenosis que esta produce a nivel carotídeo.
4. Que como consecuencia de ese efecto a nivel vascular, pero también a nivel metabólico, los niveles de ácido úrico medidos en el momento de un ictus, determinan un peor pronóstico cardiovascular (aumento de mortalidad e ingresos por causa cardiovascular) a lo largo del año siguiente a haber sufrido el ictus, a pesar de presentar inicialmente una mejor capacidad funcional y menor daño neurológico.
5. Que ese incremento del riesgo vascular se produce tanto en enfermos sin afectación de la función renal, como en aquellos que tienen enfermedad renal definida por la fórmula HUGÉ, población esta última que conlleva el mayor riesgo cardiovascular.

# **8-BIBLIOGRAFÍA**



## BIBLIOGRAFIA

1. Bronk JR, Shaw MI. The transport of uric acid across mouse small intestine in vitro. *J Physiol* 1986; 378: 229-39.
2. Wilson DW, Wilson HC. Studies in vitro of the digestion and absorption of purine ribonucleotides by the intestine. *J Biol Chem* 1962; 237: 1643-7.
3. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine rich foods, dairy and protein intake and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004; 350: 1093-103.
4. Bianchi V, Pontis E, Reichard P. Interrelations between substrate cycles and de novo síntesis of pyrimidine deoxyribonucleoside triphosphates in 376 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 986-90.
5. Canto-Medellin N, Kelley EE. Xanthine oxidoreductase-catalyzed reactive species generation: a process in critical need of reevaluation. *Redox Biol* 2013; 1: 353-8.
6. Hyndman D, Liu S, Miner JN. Urate handling in the human body. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18:34-
7. Kottgan A, Albrecht E, Tenmer A, Vitart V, Krumsiek J, Hundertmark C, et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat Genet* 2013; 45: 145-54.
8. Matsuo H, Yamamoto K, Nakaoka H, Nakagawa A, Sakiyama M, Chiba T, et al. Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes. *Ann Rheum Dis* 2015; 0: 1-8.
9. Zhou F, Zhu L, Cui PH, Church WB, Murray M. Functional characterization of nonsynonymous single nucleotide polymorphisms in the human organic anion transporter 4 (hOAT 4). *Br J Pharmacol* 2010; 159: 419-27.
10. Phipps-Green AJ, Merriman MF, Topless R, Altaf S, Montgomery GW, Franklin C, et al. Twenty eight loci that influence serum urate levels: analysis of association with gout. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 124-30.

11. Koltz M, Johnson T, Sanna S, Tenmer A, Vitart V, Perola M, et al. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000504.
12. Enamoto A, Endou H. Roles of organic anion transporters (OATs) and urate transporter (URAT 1) in the pathophysiology of human disease. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 195-205.
13. Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, Witkowska K, Charchar FJ, Doblado M, et al. SLC2A9 is a high-capacity transporter in humans. *PLoS Med* 2008; 5: e197.
14. Uhlen M, Fagerberg L, Hallstrom BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science* 2015; 347: 126049.
15. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, Cronn CJ, Abdalla AA, Kieman TJ, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM* 2013; 106: 647-658.
16. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, Gudnason V, Danesh, J. Serum uric acid and coronary heart disease in 9458 incident cases and 155084 controls prospective study and metanalysis. *PLoS Med* 2005; 2: e76.
17. Moser M, Feig PV. Fifty years of thiazide diuretic therapy for hypertension. *Arch Intern Med* 2009; 1851-56.
18. Quinones Galvan A, Natali A, Baldi S, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol* 1995; 268: E1-E5.
19. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002; 40: 355-60.
20. Nishino T, Okamoto K, Eger BT, Pai EF, Nishino T. Mammalian xanthine oxidoreductase mechanism of transition from xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase. *FEBSJ* 2008; 275: 3278-89.

21. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 29-38.
22. Stephens JM. The fat controller: adipocyte development. *PLoS Biol* 2012; 10: e1001436.
23. Kushiyaama A, Okubo H, Sakoda H, Kikuchi T, Fujishiro M, Sato H, et al. Xanthine oxidoreductase is involved in macrophage foam cell formation and atherosclerosis development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 291-8.
24. Battelli MG, Polito L, Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase in atherosclerosis pathogenesis: not only oxidative stress. *Atherosclerosis* 2014; 237: 562-67.
25. Ruggiero C, Cherubini A, Miller E 3<sup>rd</sup>, Maggio M, Najjar SS, Lauretani F, et al. Usefulness of uric acid to predict changes in C-reactive protein and interleukine-6 in 3-year period in Italian aged 21 to 98 years. *Am J Cardiol* 2007; 100: 115-121.
26. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Am Intern Med* 1999; 131: 7-13.
27. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart* 1997;78:147-153
28. 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* 2000; 283: 2404-10.
29. Perlstein TS, Gummiemak O, Williams GH, et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension* 2006; 48: 1031-6.
30. Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasani RS. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005; 45: 28-33.

31. Gragson PC, Kim SY, La Valley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 102-10.
32. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, Stokes III j, Castelli WP. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 11-18.
33. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, Grandits G, Kuller LH. Long-term cardiovascular mortality among middle aged men with gout. *Arch Intern Med* 2008. 168: 1104-10.
34. Zuo T, Xuehni L, Jiang L, Mao S, Yin X, Guo L. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohorts studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 207.
35. Li M, Hu X, Fan Y, Li K, Zhang X, Hou W, Tang Z. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 19520.
36. Braga F, Pasqualetti S, Ferrao S, Panteghini M. Hyperuricemia as risk factor for coronary heart disease incidence and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54: 7-15.
37. 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; 6: 885-892.
38. Li M, Hou W, Zhang X, Hu L, Tang Z. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis* 2014; 232: 265-70.
39. Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Athyros VG, Elisaf MS. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism* 2006; 55: 1293-301.

40. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugamara A, Totsuka K, Saito A, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1737-42.
41. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, Hofman A, Witterman JC. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 361-2.
42. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003; 42: 474-80.
43. Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic síndrome, diabetes and hiperuricemia. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 210-6.
44. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RI. Uric acid–induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3553-62.
45. Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, Miyazaki S, Yamagishi M, et al. Prognostic usefulness of serum urica acid after acute myocardial infarction (The Japanese Acute Coronary Syndrome Study). *Am J Cardiol* 2005; 96: 489-95.
46. Ndrepepa G, Braun S, Haase HU, Shulz S, Ranftl S, Hadamitzky M et al. Prognostic value of uric acid in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1260-5.
47. Wang Z, Lin Y, Liu Y, Chen Y, Wang B, Li Ch, et al. Serum uric acid levels and outcomes after acute ischemic stroke. *Mol Neurobiol* 2016; 53: 1753-9.
48. Wong KYZ, MacWalter RS, Fraser HW, Crombie J, Ogston SA, Struthers AD. Urate predicts subsequent cardiac death in stroke survivors. *Eur Heart J* 2002; 23: 788-93.
49. Weir CJ, Muir SW, Walters MR, Lees KR. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke* 2003; 34: 1951-6.
50. Bonakdaran S, Kharagani B. *Curr Diabetes Rev* 2014; 10: 113-7.



51. Zoppini G, Targher G, Negri C, Stoico V, Perrone F, Muggeo M, et al. Elevated uric acid concentrations independently predict cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009; 32: 1716-20.
52. Becker BF. Towards the physiological functions of uric acid. *Free Radic Biol Med* 1993; 14: 615-31.
53. Amaro S, Chamorro A. Translational stroke research of the combination of thrombolysis and antioxidant therapy. *Stroke* 2011; 42: 1495-99.
54. Wu H, et al. Decreased uric acid levels correlate with poor outcomes in acute ischemic stroke patients, but not in cerebral hemorrhage patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 469-75.
55. Amaro S et al. Uric acid levels are relevant in patients with stroke treated with thrombolysis. *Stroke* 2011; 42 (Suppl 1): S28-S32.
56. Santin YY, et al. Adverse effect of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosidative stresses. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293: C584-C596.
57. Yu ZF, et al. Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture, and against focal ischemic brain injury in vivo. *J Neurosci Res* 1998; 53: 613-25.
58. Chamorro A, et al. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomized, double-blind phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 453-60.
59. Amaro S, et al. A pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 2173-5.
60. Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). CKD Work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.

61. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI). Chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification 2002. [http://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_ckd/toc.htm](http://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/toc.htm).
62. Tovelli M, Wiebe N, Culeton B, House A, Rabbat C, Folk M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(7): 2034-47.
63. Van Den Noortgale NJ, Janssens WH, Afschrift MB, Lameire NH. Renal function in the oldest-old on an acute geriatric ward. *Int Urol Nephrol* 2001; 32: 531-7.
64. Robles NR, Felix FJ, Lozano L, Miranda I, Fernández-Berges D, Macías JF. The HUGE formula (Hematocrit, urea, sex) for screening chronic kidney disease (CKD) in an age-stratified general population. *J Nutr Health Aging* 2015; 19: 688-92.
65. Jing J, Kielstein JT, Schultheiss UT, Sitter T, Titze SI, Schaeffner ES, et al. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 613-21.
66. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sánchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2221-8.
67. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2407-13.
68. Xu X, Hu J, Song N, Chen R, Zhan T, Ding X, et al. Hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017; 18: 27.

69. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles V, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1388-93.
70. Bellomo G. The relationship between uric acid, allopurinol, cardiovascular events and kidney disease progression: a step forward. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: 525-7.
71. Kimura, Kenjiro Kimura, Kenjiro et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis* 2018; <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.028>.
72. Kohayurak, Kochi M, Miyagi T, et al. An association between uric acid levels and renal arteriopathy in chronic kidney disease: a biopsy-based study. *Hypertens Res* 2013; 36: 43-9.
73. Kang DH, Chen W. Uric acid and chronic kidney disease: new understanding of an old problem. *Semin Nephrol* 2011; 32: 447-52.
74. Jalal DI, Maahs DM, Hovind P, Nakagawa T. Uric acid as a mediator of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2011; 31: 459-65.
75. Pocock, McCormack V, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel JP. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ*. 2001; 323: 75-81.
76. Levey AS, JP Bosch, JB Lewis, T Greene, Rogers N, Roth D, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
77. Muchada M, Rubiera M, Rodriguez-Luna D, Pagola J, Flores A, Kallas J et al. Baseline National Institutes of Health Stroke Scale – Adjusted time for window for

- intravenous tissue – type plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Stroke* 2014; 45: 1059-63.
78. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999; **53**:126-31.
  79. Tangri N, Weiner DE. Uric acid, CKD, and cardiovascular disease: confounders, culprits, and circles. *Am J Kidney Dis* 2010; **56**:247- 50.
  80. Testa A, Prudente S, Leonardis D, Spoto B, Sanguedolce MC, Parlongo RM, et al. A genetic marker of hyperuricemia predicts cardiovascular events in a meta-analysis of three cohort studies in high risk patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; **25**:1087-94.
  81. Alvarez-Gregori JA, Robles NR, Mena C, et al. The value of a formula including haematocrit, blood urea and gender (HUGE) as a screening test for chronic renal insufficiency. *J Nutr Health Aging* 2011; **15**:480-4.
  82. Ovbiagele B, Sanossian N, Liebeskind DS et al. Indices of kidney dysfunction and discharge outcomes in hospitalized stroke patients without known renal disease. *Cerebrovasc Dis* 2009; **28**:582-8.
  83. Dong K, Huang X, Zhang Q, et al. A lower baseline glomerular filtration rate predicts high mortality and newly cerebrovascular accidents in acute ischemic stroke patients. *Medicine* 2017; **96**:e5868.
  84. Miedema I, Uyttenboogaart M, Koch M, et al. Lack of association between serum uric acid levels and outcome in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2012; **319**:51-5.
  85. Dawson J, Lees KR, Weir CJ et al. Baseline serum urate and 90-day functional outcomes following acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; **28**:202-3.
  86. Seet RC, Kasiman K, Gruber J et al. Is uric acid protective or deleterious in acute ischemic stroke? A prospective cohort study. *Atherosclerosis* 2010; **209**:215-9.

87. Chamorro A, Obach V, Cervera A, et al. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2002; **33**:1048-52.
88. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:e50–103.
89. Naqvi TZ, Mendoza F, Rafii F, et al. High prevalence of ultrasound detected carotid atherosclerosis in subjects with low Framingham risk score: potential implications for screening for subclinical atherosclerosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;**23**:809–15.
90. Wikstrand J. Methodological considerations of ultrasound measurement of carotid artery intima-media thickness and lumen diameter. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007;**27**:341–5.
91. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke* 1997;**28**:665–71.
92. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;**11**:1245–9.
93. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;**146**:483–94.
94. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992;**23**:1752–60.

95. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J* 2010;**31**:2041–8.
96. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012;**308**:796–803.
97. Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2003;**34**:2367–2372.
98. Jain A, McClelland RL, Polak JF, et al. Cardiovascular imaging for assessing cardiovascular risk in asymptomatic men versus women: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;**4**:8–15.
99. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007;**23**:75-80.
100. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012;**220**:128–33.
101. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:1600–7.
102. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999;**30**:841–50.

103. Moskau S, Golla A, Grothe C, Boes M, Pohl C, Klockgether T. Heritability of carotid artery atherosclerotic lesions: an ultrasound study in 154 families. *Stroke* 2005;36:5–8.
104. Wang H, Jacobs DR, Gaffo AL, Gross MD, Goff DC, Carr JJ. Longitudinal association between serum urate and subclinical atherosclerosis: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *J Intern Med* 2013;274:594-609.
105. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A, Ohtsuka N, Kamitani A. Association between uric acid and carotid atherosclerosis in elderly persons. *Intern Med* 2005;44:787-93.
106. Cicero AFG, Salvi P, D’Addato S, Rosticci M, Borghi C for the Brisighella Heart Study group. Association between serum uric acid, hypertension, vascular stiffness and subclinical atherosclerosis: data from the Brisighella Heart Study. *J Hypert* 2014;32:57-64.
107. Kumral E, Karaman B, Orman M, Kabaroglu C. Association of uric acid and carotid artery disease in patients with ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2014;130:11-17.
108. Willeit J, Kiechl S, Oberhollenzer F, Rungger G, Egger G, Bonora E, et al. Distinct risk profiles on early and advanced atherosclerosis: prospective results from the Bruneck study. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 2000; 20: 529-37.
109. Blackburn R, Giral P, Bruckert E, André JM, Gonbert S, Bernard M, et al. Elevated C-reactive protein constitutes an independent predictor of advanced carotid plaques in dyslipidemia subjects. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 2001; 21: 1962-8.
110. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1991; 11: 1245-9.
111. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness

- and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-94.
112. Coskun U, Yildiz A, Esen OB, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and coronary angiographic findings: a prospective study. *Cardiovasc Ultrasound* 2009; 7: 59.
  113. Tell GS, Howard G, McKinney WM. Risk factors for site specific extracranial carotid artery plaque distribution as measured by B-mode ultrasound. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 551-9.
  114. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990; 81: 33-40.
  115. Salonen R, Salonen JT. Carotid atherosclerosis in relation to systolic and diastolic blood pressure Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors Study. *Ann Med* 1991; 23: 23-7.
  116. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 478-87.
  117. Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2003; 34: 2367-72.
  118. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, et al. Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque. *Atherosclerosis* 2005; 179: 325-31.
  119. Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol* 2005; 25: 39-42.
  120. Bath P, Algert CH, Chapman N, et al, for the PROGRESS Collaborative group. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004; 35: 622-36.



121. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but no for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002; 117: 399-404.
122. Arevalo-Lorido JC, Carretero-Gomez J, Villar-Vaca P. Mean platelet volumen predicting carotid atherosclerosis in atherothrombotic ischemic stroke. *Ir J Med Sci* 2012; 181: 179-83.
123. Nicholls A, Snaith ML, Scott JT. Effect of estrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. *Br Med J* 1973; 1: 449-51.
124. Kokubo Y. Carotid atherosclerosis in kidney disease. *Contrib Nephrol* 2013; 179: 35-41.
125. Ohara T, Kokubo Y, Toyoda K, et al. Impact of chronic kidney disease on carotid atherosclerosis according to blood pressure category. The Suita study. *Stroke* 2013; 44: 3537-9.
126. Jossa F, Farinaro E, Panico S, Krogh V, Celentano E, Galasso R, Mancini M, Trevisan M. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti Heart Study. *J Hum Hypertens* 1994; 8: 677-81.
127. Clarkson LE, Chandratre P, Hider SL, Belcher J, Heneghan C, Roddy E, et al. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22: 335–43.
128. Kleber ME, Delgado G, Grammer TB, Silbernagel G, Huang J, Krämer BK, et al. Uric acid and cardiovascular events: a mendelian randomization study. *J Am Soc Nephrol* 2015;26 :2831–8.
129. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Ortalda V, Abaterusso C, Pichiri I, Negri C, et al. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. *Diabetes Care* 2012; 35: 99-104.

130. Ito S, Naritomi H, Ogihara T, Shimada K, Shimamoto K, Tanaka H, Yoshiike N. Impact of serum uric acid on renal function and cardiovascular events in hypertensive patients treated with losartan. *Hypertens Res* 2012; 35: 867-73.
131. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-2169.
132. US Renal Data System. *USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. US Renal Data System 2010, Bethesda, MD.
133. H.S. Gurm, J.M. Gore, F.A. Anderson Jr., et al. Comparison of acute coronary syndrome in patients receiving versus not receiving chronic dialysis (from the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE] Registry). *Am J Cardiol* 2012; 109: 19-25.
134. M.G. Shlipak, L.F. Fried, M. Cushman, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005; 293: 1737-1745.
135. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Tziomalos K, Sileli M, Savvastianos S, Kakafika A, et al. Serum uric acid as an independent predictor of early death after acute stroke. *Circ J.* 2007;71:1120-7.
136. Wen CP, Cheng TY, Chan HT, Tsai MK, Chung IW, Tsai SP, et al. Is High Serum Uric Acid a Risk Marker or a Target for Treatment? Examination of Individuals with Low Cardiovascular Risk in a Large Cohort. *Am J Kidney Dis* 2010;56:273-88.

137. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:6858–6862.
138. Hooper DC, Spitsin S, Kean RB, Champion JM, Dickson GM, Chaudhry I, Koprowski H. Uric acid, a natural scavenger of peroxynitrite, in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:675–680.
139. Wen M, Zhou B, Chen Y-H, et al. Serum uric acid levels in patients with Parkinson’s disease: A meta-analysis. Kunze G, ed. *PLoS ONE*. 2017;12:e0173731.
140. Becker LB. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovasc Res*. 2004; 61:461-70.
141. Cristóbal-García M, García-Arroyo FE, Tapia E, Osorio H, Arellano-Buendía AS, Madero M, et al. Renal oxidative stress induced by long-term hyperuricemia alters mitochondrial function and maintains systemic hypertension. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015:535686.
142. Cheung KJ, Tzamelis I, Pissios P, Rovira I, Gavrilova O, Ohtsubo T, et al. Xanthine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPARc activity. *Cell Metab* 2007; 5:115–28.
143. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdilazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res*. 2017; 8:537-548.
144. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric Acid – Key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med* 2013; 3:208-20.

# 9-ANEXOS



## ANEXO 1

Publicaciones relacionadas con el registro de ictus del hospital de Zafra

[\[C-reactive protein in the acute phase of ischemic stroke\]](#). Arévalo-Lorido JC, Carretero-Gómez J, Calvo-Romero JM, Romero-Requena JM, Pérez-Alonso JL, Gutiérrez-Montaña C, Ortiz-Descane C. *Med Clin (Barc)*. 2005 Dec 3;125(20):766-9. Spanish.

[\[C-reactive protein and carotid intima-media thickness in atherothrombotic ischemic stroke\]](#). Arévalo Lorido JC, Carretero Gómez J. *Med Clin (Barc)*. 2009 Oct 10; 133(13): 496-500. doi: 10.1016/j.medcli.2009.06.051.

[Mean platelet volume predicting carotid atherosclerosis in atherothrombotic ischemic stroke.](#) Arévalo-Lorido JC, Carretero-Gómez J, Villar-Vaca P. *Ir J Med Sci*. 2012 Jun; 181(2): 179-83. doi: 10.1007/s11845-011-0755-8.

[Mean platelet volume in acute phase of ischemic stroke, as predictor of mortality and functional outcome after 1 year.](#) Arévalo-Lorido JC, Carretero-Gómez J, Álvarez-Oliva A, Gutiérrez-Montaña C, Fernández-Recio JM, Najarro-Díez F. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 May;22(4):297-303. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.09.009.

[Lowering C-reactive protein with statins after an ischemic stroke avoids mortality and readmissions. A prospective cohort study.](#) Arévalo-Lorido JC, Carretero-Gómez J, Fernández-Recio JM, Alvarez-Oliva A, Gutiérrez-Montaña C, Najarro-Díez F, Martín-Sánchez MJ. *Ann Med*. 2015 May;47(3):226-32. doi: 10.3109/07853890.2015.1010227

## ANEXO 2

### Clasificación TOAST

# Clasificación etiológica TOAST

- Arteriosclerosis de grandes vasos
- Oclusión de pequeñas arterias (lacunar)
- Embolia de origen cardiaco
- Otras causas
- Etiología indeterminada

## ANEXO 3

### Escala NIHSS

#### NIH STROKE SCALE

<b>1.a. Nivel de conciencia</b>				
			0	Alerta
			1	No alerta, pero responde
			2	No alerta, requiere estímulos repetidos
			3	Respuestas reflejas o falta total de respuestas
<b>1.b. NDC - Preguntas</b>				
			0	Ambas respuestas son correctas
			1	Una respuesta correcta
			2	Ninguna respuesta correcta
<b>1.c. Ordenes</b>				
			0	Ambas órdenes son correctas
			1	Una orden correcta
			2	Ninguna orden correcta
<b>2. Mirada conjugada</b>				
			0	Normal
			1	Paresia parcial de la mirada
			2	Desviación forzada
<b>3. Visual</b>				
			0	Normal
			1	Hemianopsia parcial
			2	Hemianopsia completa
			3	Ceguera total
<b>4. Paresia facial</b>				
			0	Movimiento normal y simétrico
			1	Parálisis menor
			2	Parálisis parcial
			3	Parálisis completa con ausencia de movimiento
<b>5.a. Brazo derecho</b>				
			0	No claudicación
			1	Claudicación
			2	Puede levantar contra gravedad
			3	No levanta contra gravedad
			4	No movimiento
			9	Amputada, inmovilizada
<b>5.b. Brazo izquierdo</b>				
			0	No claudicación
			1	Claudicación
			2	Puede levantar contra gravedad
			3	No levanta contra gravedad
			4	No movimiento
			9	Amputada, inmovilizada
<b>Puntuación</b>	<b>Fecha</b>	<b>Hora</b>		
<b>Puntuación</b>	<b>Fecha</b>	<b>Hora</b>		
<b>6.a. Pierna derecha</b>				
			0	No claudicación
			1	Claudicación
			2	Puede levantar contra gravedad
			3	No levanta contra gravedad
			4	No movimiento
			9	Amputada, inmovilizada
<b>6.b. Pierna izquierda</b>				
			0	No claudicación
			1	Claudicación
			2	Puede levantar contra gravedad
			3	No levanta contra gravedad
			4	No movimiento
			9	Amputada, inmovilizada
<b>7. Dismetria</b>				
			0	Ausente
			1	Presente en una extremidad
			2	Presente en dos extremidades
			9	Amputada, inmovilizada
<b>8. Sensibilidad</b>				
			0	Normal
			1	Leve o moderada hipoestesia
			2	Anestesia severa o total
<b>9. Lenguaje</b>				
			0	Normal, no afasia
			1	Afasia, leve o moderada
			2	Afasia severa
			3	Mudo con comprensión nula
<b>10. Disartria</b>				
			0	Normal
			1	Leve o moderada
			2	Severa, ininteligible
			9	Entubado, otras barreras físicas
<b>11. Extinción - Inatención</b>				
			0	Sin alteraciones
			1	Inatención o extinción en una de las modalidades visual, facial, espacial o corporal
			2	Hemi - inatención o negligencia severa, o más de una modalidad. No reconoce su propia mano o sólo reconoce una parte del espacio
<b>Puntuación</b>	<b>Fecha</b>	<b>Hora</b>		
<b>Puntuación</b>	<b>Fecha</b>	<b>Hora</b>		



## ANEXO 4

### Escala de Rankin modificada

Tabla 2. Valoración de la puntuación en la Escala Modificada de Rankin mediante un cuestionario<sup>3</sup>

Grado	Situación funcional	Respuestas al cuestionario
0	Sin síntomas	No tengo síntomas y me defiendo bien en la vida
1	Síntomas menores	Tengo pocos síntomas y no interfieren en mi modo de vida
2	Alguna limitación en el modo de vida	Tengo síntomas que han cambiado mi modo de vida, pero todavía soy capaz de cuidarme
3	Limitación significativa en el modo de vida	Tengo síntomas que han cambiado significativamente mi vida y hacen que necesite ayuda para el cuidado personal
4	Parcialmente dependiente	Tengo síntomas bastante graves que hacen que necesite ayuda de otras personas, pero no estoy tan mal como para necesitar ayuda todo el día
5	Totalmente dependiente	Tengo síntomas graves que me convierten en un discapacitado y necesito atención constante todo el día
6	Muerto	

Wilson, L. J. T., Harendran, A. Grant, M., Baird, T., Schultz, U. G. R., Muir, K. W., Bone, I.

(2002). Improving the assessment of outcomes in stroke: Use of a structured interview to assign grades on the Modified Rankin Scale. *Stroke*, 33, 2243-2246.