

RELACIÓN DEL ÁCIDO ÚRICO Y PRONÓSTICO CON ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR.

RELATIONSHIP OF URIC ACID AND PROGNOSIS WITH CEREBROVASCULAR DISEASE.

Javier Trejo T.^{1,2}; Paulina Feola P.^{1,2}; Luz Marina Navarrete G.^{1,2}

ABSTRACT

Cerebrovascular disease (CVD) is a clinical entity with focal neurological symptoms and signs, which represents the first cause of physical disability in adults, and the second global cause of death; so, its prevention is a priority. With the objective of determining the relationship of uric acid and its prognosis with cerebrovascular disease, a clinical, prognostic, analytical, longitudinal and prospective study was carried out. A sample was included which consisted of 200 patients of legal age, with cerebrovascular disease, and with clinical manifestation and imaging studies that were compatible with cerebrovascular disease. These patients were admitted to the Internal Medicine Service of the Central Hospital of Maracay, Aragua state, Venezuela, during the period January 2023 - June 2023. The results reported a predominance of males (53.50%), with the most frequent etiology of ischemic stroke, followed by hemorrhagic stroke (43%). Uric acid was found at 4.58 ± 1.65 mg/dl and presence of systemic arterial hypertension in 99.50%. Hemorrhagic CVD was more frequent among patients with low levels of uric acid, while ischemic CVD was observed in patients with high levels of uric acid ($p < 0.001$), both extremes presented the highest associated mortality in the 2 CVD groups ($p < 0.001$). It is concluded that there is a direct, bimodal, significant relationship between uricemia and functional dependence by Rankin for both ischemic and hemorrhagic CVD with high and low uric acid concentrations, respectively, triggering poor short- and long-term prognosis. The poor prognosis increases with increasing age and stroke severity scale.

KEY WORDS: uric acid, cerebrovascular disease, cardiovascular risk biomarkers.

RESUMEN

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es una entidad clínica con síntomas y signos neurológicos focales, que representa la primera causa de discapacidad física en adultos y la segunda causa global de muerte, por lo que su prevención es una prioridad. Con el objetivo de determinar la relación del ácido úrico y su pronóstico con enfermedad cerebrovascular, se realizó un estudio clínico, pronóstico, analítico, longitudinal, prospectivo. Se incluyó una muestra de 200 pacientes con enfermedad cerebrovascular que ingresaron al Servicio de Medicina Interna del Hospital Central de Maracay, estado Aragua, Venezuela durante el período enero 2023 - junio 2023, mayores de edad, con manifestaciones clínicas y estudios imagenológicos compatibles con enfermedad cerebrovascular. Los resultados reportaron predominio de sexo masculino (53,50%), con etiología más frecuente de ictus isquémico, seguido de hemorrágico (43%). El ácido úrico se encontró en $4,58 \pm 1,65$ mg/dl y presencia de hipertensión arterial sistémica en 99,50%. Los ECV hemorrágicos fueron más frecuentes entre pacientes con niveles bajos de ácido úrico, mientras que los ECV isquémicos se observaron en pacientes con niveles altos de ácido úrico ($p < 0,001$), ambos extremos presentaron la mayor mortalidad asociada en los 2 grupos de ECV ($p < 0,001$). Se concluye que existe una relación directa, bimodal, significativa entre uricemia y dependencia funcional por Rankin tanto para ECV isquémico como hemorrágico con concentraciones de ácido úrico elevadas y bajas, respectivamente, desencadenando mal pronóstico a corto y largo plazo. El mal pronóstico se eleva al aumentar la edad y la escala de severidad del ictus.

PALABRAS CLAVE: ácido úrico, enfermedad cerebrovascular, biomarcadores de riesgo cardiovascular.

Recibido: 24 de febrero de 2024 Aceptado: 29 de marzo de 2024

¹Escuela de Medicina "Dr. Witremundo Torrealba". Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabob-Núcleo Aragua, Venezuela. ²Servicio Autónomo Hospital Central de Maracay, Estado Aragua, Venezuela.

Javier Trejo T. **ORCID:** 0009-0000-2624-0027
Paulina Feola P. **ORCID:** 0009-0001-7202-498X
Luz Marina Navarrete. **ORCID:** 0000-0001-6224-5052

INTRODUCCIÓN

La enfermedad vascular cerebral o enfermedad cerebrovascular (ECV) de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), representa la primera causa de discapacidad física en adultos y la segunda causa global de muerte (9.7%), de las cuales 4.95 millones ocurren en países con ingresos medios y bajos, por lo que su prevención es una prioridad. Se define como, una entidad clínica con síntomas y signos neurológicos focales, instauración súbita, con duración mayor de 24 horas y presunto origen vascular. A su vez se subdivide en 2 grandes grupos, de acuerdo a su fisiopatología, en origen isquémico y hemorrágico¹.

La isquemia cerebral es la consecuencia de la oclusión de un vaso. En el ataque isquémico transitorio (AIT) no existe daño neuronal permanente, duración de los síntomas no mayor a 60 min, recuperación espontánea, *ad-integrum* y estudios de imagen (de preferencia resonancia magnética), sin evidencia de lesión. Por el contrario, en el ECV isquémico instaurado (daño neuronal irreversible) que representa 85% de los casos, se deben determinar las causas principales: aterotrombótico, cardioembólico o hipoperfusión cerebral^{1,2}.

Por otro lado, la enfermedad cerebrovascular hemorrágica dada por rotura de un vaso da lugar a una colección hemática en el parénquima cerebral o en el espacio subaracnoideo^{3,4}, representa de 10-15% de los subtipos, puede ser de localización parenquimatosa (10% de los casos) y es definida como la extravasación de sangre dentro del parénquima cerebral¹. Su incidencia duplica después de los 35 años, y tiene elevada morbimortalidad. Su sitio de presentación varía considerablemente: lobar 20-30%, putamen 40-50%, pontino 5%, tálamo 10-15 % y cerebelo 10%^{2,5}.

Asimismo, la hemorragia subaracnoidea (5% de los casos) constituye la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo y se ha relacionado que 80% de los casos son secundarios a ruptura de aneurisma saculares, con elevadas tasas de mortalidad. Los aneurismas se localizan en la circulación anterior en 80-90% de los casos, con mayor frecuencia en bifurcaciones arteriales; en la circulación posterior, son frecuentes en la arteria basilar y en 15% de los casos se encuentran aneurismas múltiples^{1,2,5}.

Existen diversos factores de riesgo que permiten el desarrollo de enfermedades cerebrovasculares, entre ellos destacan los no modificables: como edad avanzada (isquémico) y temprana (hemorragias subaracnoideas), sexo (masculino, relación hombre-mujer 2:1) y

antecedentes familiares. En relación a factores modificables tenemos: hipertensión arterial, diabetes mellitus, sedentarismo, tabaquismo, alcoholismo, sobrepeso - obesidad, régimen alimentario, así como cardiopatías estructurales y trastornos del ritmo⁶.

Los factores de riesgo antes mencionados, tienen un común denominador en el cual su sustrato fisiopatológico es secundario al desarrollo de aterosclerosis y lesión endotelial asociada que progresa en función del tiempo, ocasionando daño crónico a órganos diana vitales (cerebro, corazón, riñón) por aumento del riesgo cardiovascular per se^{6,7}. La aterosclerosis además de participar, fundamentalmente, en las entidades previamente descritas, esta asociada a una amplia gama de complicaciones; por tanto, disminuir o eliminar los factores que elevan el riesgo cardiovascular (RCV) es una medida de prevención para el desarrollo de enfermedades cardio y cerebrovasculares^{4,6}.

Existen muchos biomarcadores capaces de influir en el desarrollo del riesgo cardiovascular, tal es el caso del ácido úrico cuyos niveles séricos normales se encuentran entre 2 y 6 mg/dl, considerándose niveles elevados por encima de 7 mg/dl en hombres y 6,5 mg/dl en mujeres⁸. Por ello, en diversos estudios, se ha demostrado que uricemias mayores de 7,0 mg/dl tienen 40% de riesgo de desarrollar hipertensión arterial, enfermedad coronaria y cerebrovascular a los 10 años, respecto a población sana^{5,9}.

Se considera que la hiperuricemia es un importante factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardio y cerebrovasculares, predominantemente de origen isquémico, debido a la fisiopatología del mismo (activación inapropiada del sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento del estrés oxidativo, disfunción endotelial por una disminución del óxido nítrico y las respuestas inmunes e inflamatorias mal adaptativas)¹⁰⁻¹³.

Sin embargo, la hiperuricemia como tal no está incluida entre los posibles marcadores o condicionantes de mayor riesgo en las guías internacionales reconocidas y pocas son las investigaciones dirigidas a evaluar la relación de hiperuricemia en ECV, haciendo de este objeto de estudio⁸. No obstante, se ha determinado de forma indirecta, que aquellos pacientes con concentraciones séricas elevadas de ácido úrico tienen, principalmente, riesgo elevado de enfermedad cerebrovascular isquémica^{14,15}.

Por lo antes mencionado, Zhang, *et al.*, en su investigación sobre la Importancia pronóstica de los niveles de ácido úrico en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico, evaluaron 303 pacientes durante 18 años y encontraron que la concentración de ácido úrico no fue diferente, tanto en pacientes con buen o mal pronóstico; así como en aquellos que resultaron con bajos (4,20mg/dl) y altos (6,40mg/dl) niveles de ácido úrico quienes reportaron peores resultados funcionales¹⁶. Asimismo, Cortese, *et al*¹⁷, determinaron que concentraciones séricas de ácido úrico mayores a 4 mg/dl fueron consideradas contributorias al proceso inflamatorio crónico de base, en enfermedades metabólicas y cerebrovasculares.

Si bien, con base a los mecanismos desarrolladores de enfermedad del ácido úrico, se describe una asociación fuertemente positiva con instauración de ECV isquémico, esto no fue demostrado en los demás tipos de enfermedad cerebrovascular, según lo descrito por Li J, *et al*¹⁸, en su estudio prospectivo, en el cual durante 09 años evaluaron una población japonesa de 5442 hombres y 8279 mujeres y no encontraron relación significativa con ECV hemorrágico en ninguno de sus subtipos. Igualmente, Serdarevic, *et al*¹⁹, observaron la prevalencia de hiperuricemia (>7 mg/dl) en 30% de pacientes con ECV isquémico y 8% en pacientes con demencia, con elevaciones de ácido úrico al día 7 y 14 después del Ictus en comparación con fase aguda (24-48horas), lo que refuerza la hipótesis de marcada lesión endotelial por hiperuricemias.

El desarrollo de isquemias cerebrales puede estar asociado a alteración de otros biomarcadores, así como fue demostrado por Talebi, *et al*, en su estudio sobre Enfermedad cerebrovascular: cómo los niveles séricos de fósforo, vitamina D y ácido úrico contribuyen al accidente cerebrovascular isquémico, en el que determinaron, en 133 pacientes evaluados, que la presencia de niveles elevados de ácido úrico y bajos de vitamina D3, estaban asociados con enfermedades cerebrovasculares isquémicas¹⁴.

Igualmente, Arévalo-Lorido J, *et al*²⁰ en su estudio retrospectivo sobre Niveles séricos de ácido úrico y evolución durante el ingreso en el ictus isquémico agudo, en dependencia de la función renal, evaluaron 412 pacientes y reportaron una asociación significativa entre niveles de ácido úrico y la escala de National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), incluso en aquellos pacientes que fueron clasificados de acuerdo a su función renal; así mismo, los niveles de ácido úrico mostraron un efecto protector independiente en la severidad del ictus^{13,20,21,22}.

De allí la importancia de analizar el papel pronóstico de los niveles elevados de ácido úrico para el desarrollo de enfermedad cerebrovascular, lo que llevo a plantear como objetivo principal: determinar la relación del ácido úrico y su pronóstico con enfermedad cerebrovascular en pacientes de dicha enfermedad y específicamente, identificar las variables edad, sexo, comorbilidades y tipos de enfermedad cerebrovascular, cuantificar los niveles séricos de ácido úrico, analizar los niveles séricos de ácido úrico con escala de severidad de NIHSS y grado de independencia por RANKIN, para establecer la relación del ácido úrico con enfermedades cerebrovasculares y la evolución de los pacientes al ingreso y 3 meses posteriores.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación clínica, de pronóstico, analítica, longitudinal y prospectiva²³, en el área de Emergencia de Adultos, en el servicio de Medicina Interna del Hospital Central de Maracay (HCM), estado Aragua en Venezuela, durante el periodo comprendido entre enero- junio del año 2023.

Previa autorización del Comité de Bioética de la institución, fueron seleccionados pacientes prospectivamente, atendiendo a los siguientes criterios de inclusión: mayores de 18 años, con diagnóstico de ECV, de acuerdo a la definición de la OMS^{1,2}, con hallazgos imagenológicos (tomografía de cráneo o resonancia magnética cerebral) compatibles con ECV isquémico o hemorrágico y, haber aceptado formar parte del estudio a través de la firma de un consentimiento informado.

De igual forma, fueron considerados como criterios de exclusión: pacientes menores de 18 años, con diagnóstico de ECV previos y/o secuelas, con más de 72 horas, desde clínica de focalización neurológica, sin haber recibido terapia trombolítica, tasa de filtrado glomerular < 30ml/min/1.73m²; pacientes hematológico en protocolo de quimioterapia menor a 1 mes o con presencia de síndrome de lisis tumoral actual. Presencia de diagnóstico de disfunción tiroidea autoinmune, insuficiencia cardíaca crónica clase estructural C o D, o enfermedad renal crónica estadio 5; pacientes con abscesos cerebrales o neoplasias cerebrales que produzcan focalización neurológica y enfermedad por depósito de cristales.

Fueron seleccionados 200 pacientes, a quienes se les explicó el objetivo de este estudio, previa aprobación mediante el consentimiento informado y una vez procesado el ingreso a cargo del servicio de Medicina Interna, se realizó durante las primeras 24 a 72

horas de dicho ingreso del paciente (fase aguda), toma de muestra de sangre venosa por el personal médico o enfermería a cargo del paciente, obteniendo una muestra de aproximadamente 4cc, recolectado en tubo Vacutainer® tapa roja y posteriormente trasladada al laboratorio institucional para ser procesada en los 10 minutos posteriores a la extracción.

Las técnicas de procesamiento de las muestras de sangre, se realizaron de la siguiente manera: para ácido úrico se utilizó un equipo marca MEHECO®, (fabricado en China) de acuerdo al método uricasa peroxidasa, POD, y bajo sistema de fotometría se determinó cuantitativamente la concentración de ácido úrico (CAU) en suero, con valores de referencia (VR) ya establecidos (hombres; 3,6 a 8,2 mg/dl y mujeres; 2,3 a 6,1 mg/dl).

Se categorizaron las CAU como niveles bajos: menores a 2,3 mg/dl para mujeres y 3,6 mg/dl para hombres y, niveles altos: mayores a 6,0 y 7,0 mg/dl, en mujeres y hombres, respectivamente.

De igual forma se procesaron niveles de creatinina por equipo MINDRAY®, (fabricado en China), por método de sarcosina oxidasa, VR: hombres 0,8 a 1,3 mg/dl y mujeres 0,5 a 0,9 mg/dl. La medición de glucosa fue realizada por el método GOD-POD, con equipo MEHECO®, VR 70 a 100 mg/dl. Mediante técnicas de fotometría se estimó la Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) por medio de la ecuación de CKD-EPI²⁴.

La información fue recopilada en un instrumento, integrado por: ficha patronímica, conformada por los datos del paciente, registro de patología de base, tipo de ECV (isquémico o hemorrágico), horas o días de hospitalización, valores de ácido úrico obtenidos, categorización de déficit neurológico según escala de NIHSS²². Esta escala NIHSS²² se clasifica, de acuerdo al puntaje, en déficit neurológico leve (menor 8 puntos), moderado (8-15 puntos) y grave (mayor e igual a 16 puntos)^{24,25}.

El pronóstico de los pacientes fue evaluado 90 días posterior al diagnóstico de la ECV, de acuerdo a la escala de RANKIN modificada²⁶, la cual estratifica el grado de dependencia funcional en: 0 - sin síntomas, 1- sin discapacidad significativa, 2- ligera discapacidad, 3- discapacidad moderada, 4- discapacidad moderadamente severa, 5- discapacidad severa y 6-muerte^{24,26}. Se clasifica como mejoría en la escala de RANKIN <2 y desmejora >2. A los tres meses se evaluaron a los pacientes en área de consulta externa de medicina interna del HCM, y a los que no pudieron acudir por domicilio lejano, se realizó

mediante telemedicina, vídeo llamadas y contacto telefónico.

Se tabularon las distribuciones de frecuencia absolutas y relativas (%) para las variables cualitativas categorizadas y se construyeron los intervalos al 95% de confianza para las frecuencias relativas [IC95%]. Se calcularon los estadísticos descriptivos media aritmética (\bar{x}) y desviación estándar (DE), valor mínimo y máximo para las variables cuantitativas y los intervalos al 95% de confianza para la media poblacional [IC95%].

Se calculó el coeficiente de correlación no paramétrico de rangos de Spearman (r) entre el RANKIN de los pacientes al ingreso y las variables edad, escala NIHSS y concentración sérica de ácido úrico (mg/dL). Se construyeron los gráficos de dispersión para caracterizar las correlaciones detectadas. La comparación de la concentración de ácido úrico según la evolución de los pacientes, tipo y subtipo de ECV se realizó con el análisis de varianza (ANOVA), las comparaciones de medias se realizaron con la prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey y la interacción se analizó de forma gráfica.

Los resultados para la concentración de ácido úrico se cruzaron con las variables categorizadas de interés a fin de construir las tablas de contingencia correspondientes y sobre éstas se aplicó la prueba de independencia de Chi cuadrado (X^2) para analizar la asociación entre estos pares de variables; se construyeron los gráficos de barras para las frecuencias relativas para caracterizar las asociaciones detectadas. El nivel de significación se fijó en 5% y en 10%, por lo que un resultado se consideró estadísticamente significativo al 5% si $p \leq 0,05$ y al 10% si $0,05 < p \leq 0,10$.

Los datos se procesaron con los programas estadísticos EPI INFO 7.2.5 (frecuencias absolutas y relativas e intervalos al 95% de confianza para las frecuencias relativas), Minitab 21.3 (estadísticos descriptivos e intervalos al 95% de confianza para la media poblacional, ANOVA, prueba de comparaciones de medias de Tukey, gráficos de dispersión) y SPSS 27.0 (coeficiente de correlación de Spearman, prueba de independencia de X^2).

RESULTADOS

La muestra estuvo constituida por 200 pacientes; 95 (47,5%) de sexo femenino y 105 (52,5%) de sexo masculino, con edades comprendidas entre 26 y 89 años, ($64,78 \pm 11,85$) años, e IMC entre 20 y 42 kg/m² ($64,78 \pm 11,85$), atendidos en el área de emergencia de adultos

del HCM, durante el período de enero a junio de 2023, por presentar ECV hemorrágico (86/200; 43%) o isquémico (114/200; 57%).

La comorbilidad más frecuente fue la Hipertensión Arterial Sistémica (HTA) (199/200; 99,5%), en menor medida se observaron Diabetes Mellitus (DM) (38/200; 19%) y fibrilación auricular (9/200; 4,5%). Entre los ECV isquémicos, se encontró predominio del tipo Arteria Cerebral Media (ACM) (70/114; 61,4%), seguidos por los ECV de tipo lobar (39/114; 34,2%), menos frecuente fueron los malignos (4/114; 3,51%) y fosa posterior (1/114; 0,885); mientras para los ECV hemorrágicos, la distribución por tipo fue más homogénea, siendo los más frecuentes los tipos: Hemorragia Subaracnoidea (HSA) (35/86; 40,70%), seguidos por los tipos ganglios de la base (28/86; 32,56%) e intraparenquimatosos (23/86; 26,74%).

La concentración sérica de ácido úrico (AU) se encontró entre 1,5 y 9,8 mg/dL ($11,65 \pm 6,83$ mg/dL); de tal manera que 37 (18,5%) pacientes presentaron CAU bajas, 138 (69%) normales y 25 (12,5%) altas de AU, además, el AU osciló entre 1,5 y 8,2 mg/dL en mujeres ($4,17 \pm 1,57$ mg/dL), y entre 2 a 9,8 mg/dL en hombres ($4,94 \pm 1,65$ mg/dL). Para las variables asociadas al funcionamiento metabólico-renal de los pacientes al ingreso, se obtuvo el ácido úrico; asimismo, la creatinina entre 0,3 y 2,2 mg/dL y la tasa de filtración glomerular entre 30,3 y 146,7 mL/min/m² (tabla 1).

Con respecto al estado de los pacientes al ingresar y la evolución de los mismos al cabo de 3 meses de seguimiento se obtuvo que al ingreso, la escala NIHSS osciló entre 0 y 32 puntos ($11,65 \pm 6,83$ puntos); mientras que para el RANKIN modificado al ingreso, predominaron categorías 3 (69/200; 34,5%) y 4 (61/200; 30,5%), y menos frecuentes fueron los pacientes categoría 1 (11/200; 5,5%) (tabla 1).

Por otra parte, con respecto a la evolución de los pacientes, posterior a los 3 meses de seguimiento se observó que, en el RANKIN modificado, 9 (4,5%) pacientes estaban asintomáticos, 47 (23,5%) con síntomas leves, (14,5%) categoría 2; asimismo, 2 (1%) pacientes presentaron desmejora en su estado general (el score RANKIN aumentó a los 3 meses), 38 (19%) permanecieron igual (el score RANKIN no cambió a los 3 meses) y 82 (41%) mostraron mejora (el score RANKIN disminuyó a los 3 meses) en su estado. Lamentablemente, 78 (39%) pacientes fallecieron entre la estancia hospitalaria y los tres meses de seguimiento (tabla 1).

El ANOVA dentro de cada tipo de ECV por separado indicó que hay diferencias estadísticamente significativas al 10% para la subclasificación de los ECV hemorrágicos ($p=0,074$), pero no para los ECV isquémicos ($p=0,149$); de tal manera que, entre los ECV hemorrágicos, el mayor promedio lo presentaron los ECV intraparenquimatosos (4,34 mg/dL), seguidos por los ganglios de base (4,03 mg/dL) y, el menor promedio lo presentaron los ECV tipo HSA (3,47 mg/dL); además en los ECV isquémicos, como el ECV tipo fosa posterior solo se observó en un paciente, el cual fue excluido del presente análisis (tabla 2).

El coeficiente de correlación de rangos de Spearman para la escala RANKIN modificada clasificada por tipo de ECV, reportó una correlación estadísticamente significativa ($p<0,05$) con las variables edad, escala NIHSS y concentración de ácido úrico, tanto para el ECV hemorrágico como para el isquémico. En ambos tipos de ECV, la edad y NIHSS presentaron coeficientes de correlación con signo positivo; es decir, en la medida que aumentaba la edad y la escala NIHSS, los valores de la escala RANKIN tendieron a ser mayores mientras que, para el ácido úrico, el signo del coeficiente de correlación fue positivo para el ECV isquémico pero negativo para el ECV hemorrágico, lo que indicó, que esta variable mostró el comportamiento contrario en ambos tipos de ECV (figura 1).

La interacción entre tipo de ECV y su evolución indicó que para los pacientes cuyo estado permaneció igual la CAU tendió a ser similar para ambos tipos de ECV, mientras que para los pacientes cuya condición mejoró o fallecieron, la concentración promedio de ácido úrico fue mayor para los pacientes con ECV isquémico, siendo esta diferencia más acentuada para los pacientes que fallecieron. Es necesario indicar que los pacientes que presentaron desmejora fueron excluidos de este análisis por tratarse solamente de dos individuos (1 con ECV hemorrágico y 1 con ECV isquémico) (figura 2).

La prueba de independencia de X^2 indicó asociación estadísticamente significativa entre el tipo de ECV y la concentración sérica de ácido úrico al ingreso; de tal manera que los ECV hemorrágicos fueron más frecuentes entre pacientes con niveles bajos de ácido úrico; en tanto, los ECV isquémicos fueron más frecuentes en pacientes con niveles altos de ácido úrico (tabla 3).

Asimismo, la prueba de independencia de X^2 reportó asociación estadísticamente significativa entre la CAU al ingreso y la evolución de los pacientes con ECV hemorrágico ($p=0,061$), pero no para los pacientes

Tabla 1. Características sociodemográficas, tipo, subtipos de ECV, comorbilidades y niveles de ácido úrico de los pacientes.

Variable	Categorías	Frecuencia	%	IC _{95%}
Sexo	Masculino	105	52,50	45,34 – 59,59
	Femenino	95	47,50	40,41 – 54,66
Edad (años)		64,78 ± 11,85; (26 – 89)		63,13 – 66,44
	Femenino	66,82±12,37; (26-89)		
	Masculino	62,94 ± 11,10; (39-88)		
IMC (kg/m²)		27,68 ± 3,94; (20 – 42,02)		27,13 – 28,23
Tipo ECV	Isquémico	114	57,00	49,83 – 63,96
	Hemorrágico	86	43,00	36,04 – 50,17
Subtipo ECV isquémico	ACM	70	61,40	51,83 – 70,37
	Lobar	39	34,21	25,58 – 43,68
	Maligno	4	3,51	0,96 – 8,74
	Fosa posterior	1	0,88	0,02 – 4,79
Subtipo ECV hemorrágico	HSA	35	40,70	30,22 – 51,83
	Ganglios de base	28	32,56	22,84 – 43,52
	Intraparenquimatoso	23	26,74	17,77 – 37,38
Comorbilidades	HTA	199	99,50	97,25 – 99,99
	DM	38	19,00	13,81 – 25,13
	FA	9	4,50	2,08 – 8,37
	LES	1	0,50	0,01 – 2,75
	ASMA	1	0,50	0,01 – 2,75
	HIPOTIROIDISMO	1	0,50	0,01 – 2,75
Ácido úrico (mg/dl)		4,58 ± 1,65; (1,5 – 9,8)		4,34 – 4,81
Por sexo	Femenino	4,17 ± 1,57; (1,5 – 8,2)		3,85 – 4,49
	Masculino	4,94 ± 1,65; (2-9,8)		4,62 – 5,26
Cuantificación de Ácido úrico	Bajo	37	18,50	13,37 – 24,59
	Normal	138	69,00	62,09 – 75,33
	Alto	25	12,50	8,26 – 17,90
Creatinina		0,90 ± 0,31; (0,3 – 2,2)		0,85 – 0,94
TFG CKD–EPI		80,86 ± 23,08; (30,3 – 146,7)		77,64 – 84,08
NIHSS		11,65 ± 6,83; (0 – 32)		10,70 – 12,60
Rankin	1	11	5,50	2,78 – 9,63
	2	34	17,00	12,07 – 22,94
	3	69	34,50	27,94 – 41,53
	4	61	30,50	24,20 – 37,39
	5	25	12,50	8,26 – 17,90
Rankin 3 meses	0	9	4,50	2,08 – 8,37
	1	47	23,50	17,81 – 30,00
	2	29	14,50	9,93 – 20,16
	3	32	16,00	11,21 – 21,83
	4	5	2,50	0,82 – 5,74
	6	78	39,00	32,20 – 46,13
Evolución	Desmejora	2	1,00	0,12 – 3,57
	Igual	38	19,00	13,81 – 25,13
	Mejora	82	41,00	34,11 – 48,16
	Muerte	78	39,00	32,20 – 46,13

Nota: las variables cuantitativas se presentaron con el formato $\bar{X} \pm DE$; (mínimo - máximo). NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.

IMC: Índice de Masa Corporal. ACM: Arteria Cerebral Media. HSA: Hemorragia Subaracnoidea. HTA: Hipertensión Arterial Sistémica. DM: Diabetes Mellitus. FA: Fibrilación Auricular. LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

Tabla 2. Clasificación del ácido úrico por tipo y subtipo de ECV

Tipo de ECV	Subclasificación	n	Media	DE	p
Hemorrágico	Intraparenquimatoso	23	4,34 ^A	1,42	0,074*
	Ganglios de base	28	4,03 ^{AB}	1,32	
	HSA	34	3,47 ^B	1,53	
Isquémico	Lobar	39	5,46 ^A	1,75	0,149
	Maligno	4	5,28 ^A	1,91	
	ACM	69	4,83 ^A	1,48	

con ECV isquémico ($p=0,233$), de igual forma, los pacientes con CAU bajas fueron más frecuentes entre quienes presentaron ECV hemorrágico y que posteriormente mejoraron o murieron, mientras que CAU altas fueron más frecuentes entre quienes presentaron ECV isquémico y que posteriormente murieron. Por otra parte, los pacientes con niveles normales de ácido úrico mostraron un comportamiento homogéneo para los ECV isquémicos y predominaron entre quienes presentaron el mismo RANKIN al cabo de tres meses y habían sufrido ECV hemorrágico (tabla 4).

Igualmente se encontró asociación estadísticamente significativa entre el sexo de los pacientes y los niveles séricos de AU al ingreso ($p=0,015$); de tal manera, que los niveles normales y altos, fueron más frecuentes en pacientes femeninos y los niveles bajos en pacientes de sexo masculino (tabla 4).

DISCUSIÓN

Las alteraciones en los niveles de ácido úrico son considerados un importante factor de riesgo cardiovascular independiente, especialmente en pacientes con HTA y DM, debido a las diferentes propiedades oxidantes y antioxidantes del AU. Por ello adquiere importancia la medición de ácido úrico en pacientes con enfermedad cerebrovascular, ya que éste se ha relacionado con diferencias en el pronóstico funcional de éstos.

En este estudio predominó el sexo masculino (52,5%), cuyos rangos de CAU fueron entre 2 - 9,8 mg/dl, y cuya comorbilidad más frecuente fue la HTA en 99,5% de los pacientes. Lo anterior se correlaciona con lo reportado por Cabrera *et al*²⁷, en una población conformada por 55,2% del sexo masculino, en la cual 69,8% tenían HTA y presentaron mayor deterioro funcional. De allí, se puede atribuir que a peor salud vascular por CAU elevadas, estas pueden aumentar la fragilidad de placas de ateroma, empeorando la

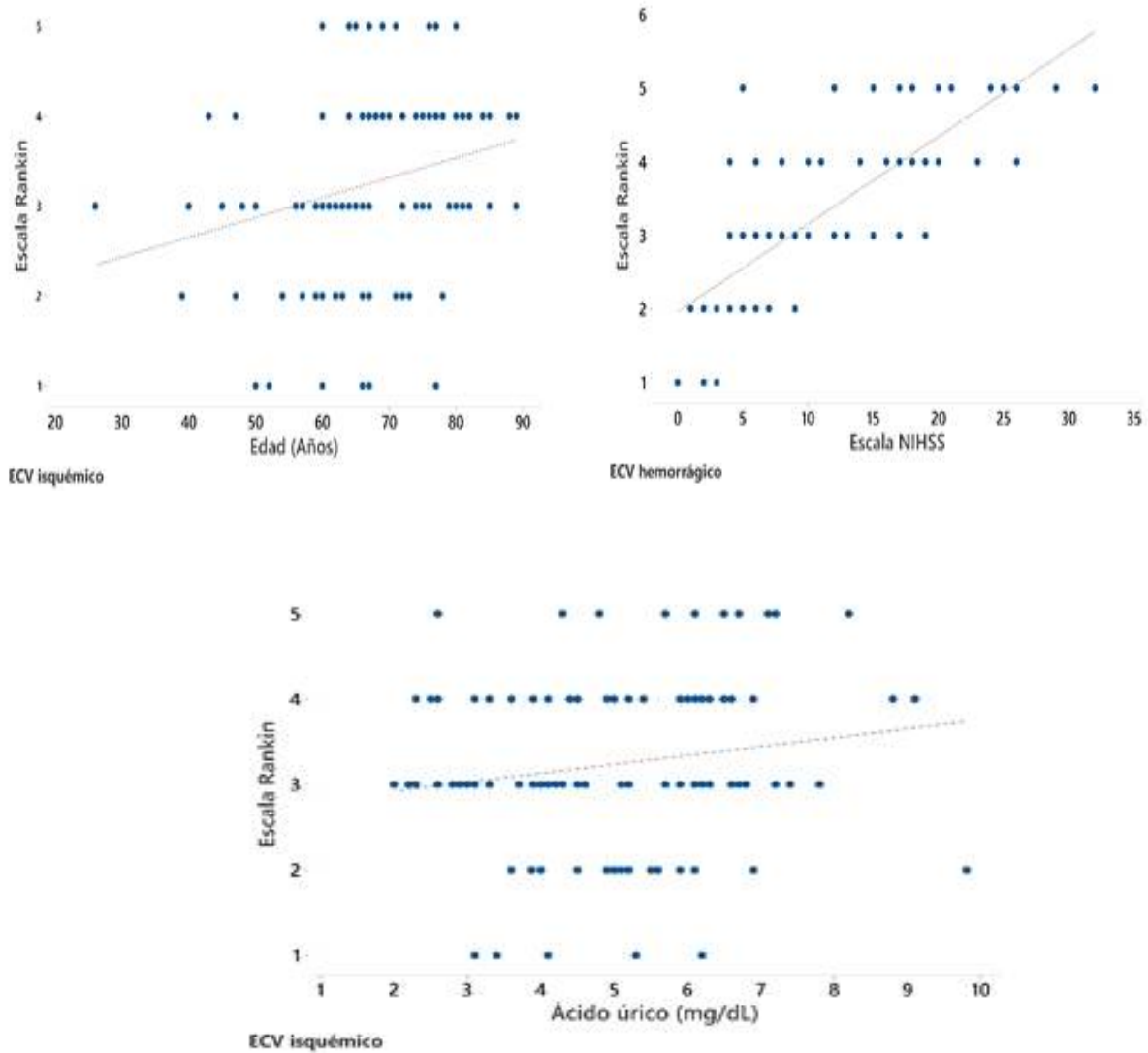
disfunción endotelial, pudiendo elevar y exacerbar los factores de RCV subyacentes y con ella, las complicaciones posteriores.

En esta investigación, 69% de los pacientes presentaron CAU dentro de la normalidad con una media de 4,58 mg/dl, y aún así no estuvieron exentos de presentar ECV y complicaciones asociadas al mismo. Esto se contrasta con Cortese, *et al*¹⁷, quienes determinaron que valores de CAU >4.0 mg/dl, contribuyeron a inflamación crónica de enfermedades tanto metabólicas como cerebrovasculares, exacerbando presentación clínica y peor desempeño funcional a largo plazo.

Ahora bien, se observó que con CAU altas (>6.0 mg/dl), 12,5% de los pacientes presentaron mayor mortalidad, principalmente en ECV isquémicos, hallazgos que se correlacionan con los estudios de Lozada, *et al*²⁸ y Talebi, *et al*¹⁴. quienes reportaron correlación negativa entre elevaciones de ácido úrico y ECV isquémico, incrementando el riesgo de esta entidad. De modo tal, que puede deberse a que el ácido úrico eleva la producción de citoxina inflamatorias (Proteína C reactiva, Interleuquina-6, Factor de Necrosis Tumoral-), aumento de estrés oxidativo, disfunción endotelial, aterosclerosis, incrementando el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en pacientes con HTA y DM²⁹.

Es importante acotar, como lo describe Zhu, *et al*³⁰, en su estudio con 8995 pacientes, que CAU >5,72 mg/dl elevan el riesgo de recurrencia de ECV en 92,6%. Esto implica que 12,5 % de nuestros pacientes que obtuvieron CAU altas, pueden presentar recurrencias posteriormente; por tanto, se debe mantener vigilancia de los mismos y establecer mayor control de sus comorbilidades.

Del mismo modo, se encontró correlación significativa entre aumento de la edad, ácido úrico elevado al ingreso hospitalario y escala de NIHSS mayor



α

Figura 1. Correlación entre escala Rankin modificado al ingreso, edad (años), NIHSS y ácido úrico (mg/dL), con el tipo de ECV según el Coeficiente de Spearman.

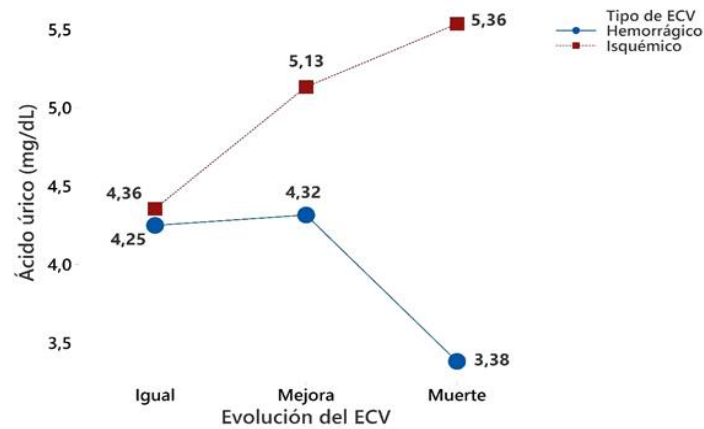


Figura 1. Interacción entre tipo de enfermedad cerebrovascular y evolución de los pacientes. (**): diferencias estadísticamente significativas al 5%.

(pobre condición clínica), obteniendo pronóstico funcional (RANKIN) desfavorable en los pacientes con ECV isquémico, lo cual concuerda con similares resultados observados por Arévalo-Lorido, *et al*²⁰, Mapoure, *et al*³¹, y Vegas, *et al*³². Estos resultados pueden ser atribuibles a la presencia de factores de riesgo, comorbilidades y complicaciones de los pacientes al presentar mayor déficit funcional que ameritan cuidados estrictos. En estos estudios no incluyeron a los ECV hemorrágicos.

Si bien es cierto, las elevaciones de AU que llevaron a RANKIN avanzado observados en nuestro estudio no se correlacionan con lo demostrado por Vijaya, *et al*³³, y Dai, *et al*³⁴, en el cual pacientes con DM tipo 2 que presentaron ECV isquémico con ligeras elevaciones de CAU, estaban asociados a resultados favorables a los 3 meses de evolución; se plantea que la discordancia de resultados puede ser debido a efectos de CAU; disminución de estrés oxidativo, adhesión plaquetaria y efecto neuroprotectivo en pacientes con hiperglicemia (DM), a diferencia de nuestro estudio donde una baja proporción tenían DM como comorbilidad.

Finalmente, se observó que existe una respuesta bimodal, con relación directa y significativa entre las concentraciones más extremas de uricemia (altas y bajas) y pronóstico funcional por escala de Rankin modificado, presentando mal pronóstico en pacientes con diferentes tipos de ECV. Nuestros resultados concuerdan con lo reportado por Zhang, *et al*³⁵, quienes concluyeron que AU (bajos) <4,2 y >6,3mg/dl (altos) tienen 2 a 3 veces riesgo de desarrollar peor pronóstico. De igual forma, Bayramoglu, *et al*³⁶, demostraron que pacientes con valores de AU <3,5 y >8,5mg/dl presentaron mayores complicaciones (ventilación mecánica, ingreso a UCI y mortalidad elevada).

En relación al comportamiento bimodal que demostró la relación significativa entre cada tipo de ECV con su valor de AU y cómo fue su interacción en evolución, se infiere que no son solo diferentes, sino que presentan comportamiento no paralelo, no similar, sino completamente contrario, donde los ECV isquémicos tienen AU elevados y ECV hemorrágicos bajos, en aquellos pacientes que fallecieron. Es decir, el promedio no sólo es mayor, sino que su forma de distribución es diferente. Esto puede atribuirse a mecanismos fisiopatológicos diferentes de cada entidad de ECV.

Se han obtenido diferentes resultados en estudios previos que investigaron la relación entre la

CAU y el ECV isquémico; Subramanyam *et al*³⁷, encontró que una CAU baja indica un buen pronóstico. Wang *et al*³⁸, demostraron que CAU >6,22 mg/dL indica un buen pronóstico y mejor sobrevida. Por otro lado, Saadat, *et al*³⁹, Miedema, *et al*⁴⁰, y Kumar, *et al*⁴¹, no reportaron relación entre el nivel de AU y la gravedad del Ictus en sus estudios. La razón por la que fueron obtenidos resultados diferentes en estos estudios puede ser la investigación de valores por debajo o por encima de un determinado valor de referencia.

Por otro lado, los ECV hemorrágicos de nuestro estudio presentaron tendencia a tener menores CAU y su relación en tiempo y evolución, fue desfavorable a 3 meses. En contraste con lo observado por Li *et al*¹⁸, donde no hubo relación significativa con ECV hemorrágico en ninguno de sus subtipos; no obstante, si reportó relación con ECV isquémicos. De igual forma, Wang *et al*⁴², encontraron elevaciones de AU que fueron asociados positivamente con riesgo de hemorragias intracraneales, pero no con isquémicas cerebrales, no correlacionándose con nuestros resultados. Estas diferencias importantes deben ser objeto de investigaciones.

Por otra parte vale resaltar, que la mortalidad de los pacientes fue elevada, constituyendo un 39% de la muestra total y fue principalmente en aquellos pacientes con peor NIHSS y RANKIN modificado al ingreso, con HTA en 99,5% de los pacientes y mayores complicaciones relacionadas. De manera similar, Bracho *et al*⁴³, quienes evaluaron a 345 pacientes con ECV observaron 17,39% y 11,39% de mortalidad intra y extrahospitalaria respectivamente. No obstante, Soto-Cossio *et al*⁴⁴, no encontraron relación entre incremento de mortalidad intrahospitalaria con ECV y niveles de ácido úrico.

Un aspecto singular y de relevancia estadística es el componente que presenta el sexo femenino en este estudio, quienes reportaron edades en rango de postmenopausia y, que cursaron con CAU normales - alta, de ello se infiere que las alteraciones hormonales (disminución de estrógenos) propias de la edad pueden conducir a uricemias de importancia. Esto se ha descrito en el estudio de Saucedo, *et al*⁴⁵, quienes demostraron que las CAU anormales se relacionan con un perfil cardio-metabólico adverso en mujeres postmenopáusicas.

Con base a los resultados obtenidos se concluye que, existe una relación directa, bimodal, significativa entre uricemia y dependencia funcional por RANKIN,

Tabla 3. Clasificación del ECV en pacientes, según la concentración sérica de ácido úrico al ingreso.

Variable	Categorías	Ácido úrico (%)			χ^2	p
		Bajo	Normal	Alto		
Tipo de ECV	Hemorrágico	28 (32,9)	53 (62,4)	4 (4,7)	24,464	<0,001**
	Isquémico	9 (8,0)	83 (73,5)	21 (18,6)		

Nota: (**) Asociación estadísticamente significativa al 5%. Porcentajes calculados por filas.

Tabla 4. Evolución de pacientes a los tres meses según el tipo de ECV y concentración sérica de ácido úrico al ingreso.

ECV	Evolución	Ácido úrico (%)			χ^2	p
		Bajo	Normal	Alto		
Hemorrágico	Igual	1 (10,0)	9 (90,0)	0 (0,0)	8,714	0,061*
	Mejora	12 (32,4)	21 (56,8)	4 (10,8)		
	Muerte	15 (39,5)	23 (60,5)	0 (0,0)		
Isquémico	Igual	3 (10,7)	22 (78,6)	3 (10,7)	5,765	0,233
	Mejora	4 (8,9)	35 (77,8)	6 (13,3)		
	Muerte	2 (5,0)	26 (65,0)	12 (30,0)		
Sexo	Femenino	10 (10,5)	70 (73,7)	15 (15,8)	8,361	0,015**
	Masculino	27 (25,7)	68 (64,8)	10 (9,5)		

Nota: (*) Asociación estadísticamente significativa al 10%.

(**): Asociación estadísticamente significativa al 5%. Porcentajes calculados por filas.

tanto para ECV isquémico como hemorrágico con CAU elevados y bajos respectivamente, desencadenando mal pronóstico a corto y largo plazo. El mal pronóstico se eleva al aumentar la edad y el NIHSS. Por ello, se debe establecer el ácido úrico como biomarcador pronóstico en desarrollo de ECV isquémico principalmente, al igual que otros factores de riesgo cardiovascular. Entre ellos, la HTA que constituyó la mayor comorbilidad y factor de riesgo asociado a CAU alteradas para contribuir en el desarrollo de enfermedades cerebrovasculares y cuantificar niveles de ácido úrico en pacientes con HTA en área de consultas como indicador de riesgo para ECV.

Para futuros estudios, se recomienda realizar comparación entre CAU al ingreso, 7mo día y a los 3 meses con un grupo control para determinación de esta

relación y establecimiento de niveles de sensibilidad y especificidad de este biomarcador en auge. Así como, determinar el Índice Ácido Úrico/Creatinina sérica el cual se asocia con riesgo de ECV isquémico y recurrencia de los mismos. De ser posible realizar terapia con AU para vasculoprotección de ECV isquémico. No obstante, existen espacios vacíos en cuanto al papel fundamental del AU con ECV hemorrágicos; además del comportamiento del AU en edades postmenopáusicas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Arauz A. Enfermedad vascular cerebral. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco. 2012;55(3):11-21.
- 2) Manual de la OMS para la vigilancia paso a paso de accidentes cerebrovasculares de la OMS: estrategia paso a paso de la OMS para la vigilancia de accidentes cerebrovasculares / Enfermedades no Transmisibles y Salud Mental, Organización Mundial de la Salud. 2005. Disponible en: <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2009/manuales.pdf>. Consultado en noviembre 2022.
- 3) Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol*. 2007;6:182-87.
- 4) Chiquete E, *et al*. Mortalidad por enfermedad vascular cerebral en México, 2000-2008: Una exhortación a la acción. *Rev Mex Neuroci*. 2011;12:235-41.
- 5) Godoy D, *et al*. Steps to consider in the approach and management of critically ill patient with spontaneous intracerebral hemorrhage. *World J Crit Care Med* 2015; 4(3): 213-229.
- 6) Cabrera J. Factores de riesgo y enfermedad cerebrovascular. *Revista cubana de angiología y cirugía cardiovascular*. 2014;15(2): 75-88.
- 7) Lahera V. La hiperuricemia como marcador pronóstico de enfermedad cardiovascular en pacientes hipertensos y diabéticos. *Clínica e investigación en arteriosclerosis*. 2016;2(5):225-226
- 8) Briceño SG, *et al*. Ácido úrico sérico: ¿Factor asociado a la prehipertensión arterial?. *Rev. Latinoamericana de Hipertensión Arterial*. 2009; 4:44-48.
- 9) Bellomo G, *et al*. Uric acid and chronic kidney disease: a time to act?. *World J Nephrol*. 2013;2(2):17-25.
- 10) Billiet L, *et al*. Review of hiperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatology*. 2014:1-7
- 11) Chaudhary K., *et al*. Uric acid-key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med*, 2013;3:208-220.
- 12) Kang D. *et al*. Uric acid puzzle: dual role as anti-oxidant and pro- oxidant. *Electrolyte Blood Press*. 2014; 12:1-6.
- 13) Sautín Y. *et al*. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2008;27(6): 608-619.
- 14) Talebi A, Amirabadizadeh A, Nakhaee S, Ahmadi Z, Mousavi-Mirzaei SM. Cerebrovascular disease: how serum phosphorus, vitamin D, and uric acid levels contribute to the ischemic stroke. *BMC Neurol*. 2020;20(1):116.
- 15) Ae R, Kanbay M, Kuwabara M. The causality between the serum uric acid level and stroke. *Hypertens Res*. 2020;43(4):354-6.
- 16) Zhang X, Huang Z-C, Lu T-S, You S-J, Cao Y-J, Liu C-F. Prognostic significance of uric acid levels in ischemic stroke patients. *Neurotox Res*. 2016;29(1):10-20.
- 17) Cortese F, Scicchitano P, Cortese AM, Meliotta G, Andriani A, Truncellito L, *et al*. Uric acid in metabolic and cerebrovascular disorders: A review. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(6):610-8.
- 18) Li J, Muraki I, Imano H, Cui R, Yamagishi K, Umesawa M, *et al*. Serum uric acid and risk of stroke and its types: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Hypertens Res*. 2020;43(4):313-21.
- 19) Serdarevic N, Stanciu AE, Begic L, Uncanin S. Serum uric acid concentration in patients with cerebrovascular disease (ischemic stroke and vascular dementia). *Med Arch*. 2020;74(2):95-9
- 20) Arévalo-Lorido J, *et al*. Serum uric acid levels and outcome during admission in acute ischaemic stroke, depending on renal function. *Int J Neurosci [Internet]*. 2018;128(10):906-12.
- 21) Antepara N, *et al*. Consenso venezolano sobre ácido úrico como factor de riesgo cardiovascular. *ASPEN*. 2016;8-130.
- 22) Power W, *et al*. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49:46-99.
- 23) Espino C. Manual para la elaboración de proyectos y trabajos de grado en salud. Disponible en:https://issuu.com/maiquim.floresm./docs/version_final_manual_espino. Consultado en junio 2022.
- 24) Levey A, *et al*. A new equation to estimate glomerular filtration rate, *Annals of internal medicine*. 2009:604-12.
- 25) Kirchhof P, *et al*. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Revista Española de Cardiología*. Elsevier. 2017; 70(01):50.e1-e84
- 26) Lindsay W, *et al*. Improving the Assessment of Outcomes in Stroke. *Stroke*. 2002;33:2243-2246.
- 27) Cabrera F, *et al*. Uricemia como factor pronóstico del ictus isquémico agudo. *Sociedad Española de Neurología*. *Neurología*. 2021; 36:279-284.

- 28) Lozada D, *et al.* HIPERURICEMIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA ICTUS ISQUEMICO. {Tesis de Especialidad en Medicina Interna en Internet}. {Valencia, Venezuela}. Universidad de Carabobo;2015. Disponible en: <http://mriuc.bc.uc.edu.ve/handle/123456789/2507?show=full>
- 29) Lahera V, *et al.* Hyperuricemia as a prognostic marker of cardiovascular disease in hypertensive and diabetic patients. *Clinica en Investigación de Arteriosclerosis.* 2016;28(5):225-226.
- 30) Zhu H, *et al.* Elevated serum uric acid increases the risk of ischemic stroke recurrence and its inflammatory mechanism in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience.* 2022;14(1):1-8.
- 31) Mapoure Y, *et al.* The prognostic value of serum uric acid in the acute phase of ischemic stroke in Black Africans. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27:783-92.
- 32) Vegas J, *et al.* Uric acid as factor prognosis of neurological disability and/or mortality in the cerebral ischemic atherotrombotic vascular disease. *Rev. Chil. Neurocirugía* 2019;(45):45-55.
- 33) Vijaya K, *et al.* Study of Effect of Serum Uric Acid Level on Acute Ischaemic Stroke. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2021 15(8): OC54-OC58.
- 34) Dai Y, *et al.* Moderate elevation of serum uric acid levels improves short-term functional outcomes of ischemic stroke in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Geriatrics.* 2023;(23):445.
- 35) Zhang X *et al.* Prognostic Significance of Uric Acid Levels in Ischemic Stroke Patients. *Neurotox Res.* 2016; 29(1):10-20.
- 36) Bayramoglu B, *et al.* The Effect of Uric Acid Levels on Mortality in Acute Ischemic Stroke Patients in the Emergency Department. *South. Clin. Ist. Euras.* 2022; 33(4):388-392
- 37) Subramanyam S, *et al.* A study on the role of serum calcium albumin and uric acid as predictor of neurological severity and short-term outcome in acute ischaemic stroke. *J. Evid. Based Med. Healthc.* 2017; 4(65):2349-2562.
- 38) Wang Y, *et al.* High serum uric acid levels are a protective factor against unfavourable neurological functional outcome in patients with ischaemic stroke. *J Int Med Res.* 2018; 46:1826-38.
- 39) Saadat P, *et al.* Relationship of serum uric acid level with demographic features, risk factors, severity, prognosis, serum levels of vitamin D, calcium, and magnesium in stroke. *Stroke Res Treat* 2018; (2):6580178.
- 40) Miedema I, *et al.* Lack of association between serum uric acid levels and outcome in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2012; 319:51-5.
- 41) Kumar J, *et al.* Hyperuricemia as a prognostic marker in acute ischemic stroke. *Indian J Appl Res* 2017; (7)14:1-3.
- 42) Wang A, *et al.* Effect of changes in serum uric acid on the risk of stroke and its subtypes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022(1):167-175.
- 43) Bracho R, *et al.* Enfermedad cerebrovascular: mortalidad intra y extra hospitalaria. *Revista Talento.* 2023;10(1):104-15.
- 44) Soto-Cossio L, *et al.* Correlation between uric acid levels and mortality in patients with ischemic cerebrovascular accident in an academic center. *Med Int Méx.* 2019; 35(1):20-29.
- 45) Saucedo R, *et al.* Relación entre ácido úrico y composición corporal, perfil metabólico, leptina y adiponectina en mujeres posmenopáusicas. *Ginecol Obstet Mex.* 2019; 87(5):311-318.