



Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Programa: AVANCES EN MEDICINA INTERNA

Tesis Doctoral

HIPERURICEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

Autor:

Fernando H. Cabrera Naranjo

Directores:

Dr. Manuel Sosa Henríquez

Dr. Pedro Saavedra Santana

Las Palmas de Gran Canaria

Octubre 2015

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

Departamento/Instituto/Facultad: Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Facultad de Ciencias de la Salud.

Programa de doctorado: Avances en Medicina Interna

Título de la Tesis

“HIPERURICEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO”

Tesis Doctoral presentada por D. Fernando H. Cabrera Naranjo

Dirigida por el Dr/a. D/D^a. Manuel Sosa Henríquez

Codirigida por el Dr/a. D/D^a. Pedro Saavedra Santana

El/la Director/a,

(firma)

El/la Codirector/a

(firma)

El/la Doctorando/a,

(firma)

Las Palmas de Gran Canaria, a 10 de octubre de 2015

AUTORIZACIÓN DIRECTORES DE TESIS

Manuel Sosa Henríquez y Pedro Saavedra Santana

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral: "HIPERURICEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO", presentada por FERNANDO H. CABRERA NARANJO, para aspirar al grado de DOCTOR EN MEDICINA, ha sido realizada bajo nuestra dirección.

Manuel Sosa Henríquez

Pedro Saavedra Santana

Las Palmas de Gran Canaria, 8 de octubre de 2015

Para mi abuelo Haroldo, el espejo en el que intento mirarme...

Para mi madre y mis hermanas que son la base de todo...

Agradecimientos

A los doctores Manuel Sosa Henríquez y Pedro Saavedra Santana por su inestimable orientación y ayuda.

A Elisa por su alegría y optimismo, sin los que me hubiera quedado en el camino.

A María con la que todas las presiones y cargas se hacen más ligeras.

A mis amigos y referentes Ayoze y Pablo, no hubiera sido posible sin ustedes.

A Aldo, a Loren, a Piñe, a Erwin, a Lázaro, a Luisfer y a todos los Excelentes porque no todo es Medicina.

A Óscar Fabre y Ángel Muñoz por sus indispensables contribuciones en diferentes momentos.

A mis cuñados Bene y Ela siempre disponibles para ayudar en lo que sea.

A toda mi familia porque siempre están ahí para recordarme lo verdaderamente importante.

Al Servicio de Neurología del Dr. Negrín, soporte imprescindible para esta tesis.

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

AIF: factor inductor de la apoptosis

AIT: Accidente isquémico transitorio

AMP: Adenosin monofosfato

AMPA: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

AU: Ácido Úrico

AVAD: años de vida ajustados por discapacidad

BIC: criterio de información bayesiano.

CADSIL: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

CARASIL: Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

CCSS: Causative Classification of Stroke System

DM: Diabetes Mellitus

dRM: resonancia magnética de difusión

EDF: grados efectivos de libertad

EP: Enfermedad de Parkinson

FA: Fibrilación auricular

FAM: Medida de Evaluación Funcional

FANV: fibrilación auricular no valvular

FHS: Framingham Heart Study

FIM: Medida de Independencia Funcional

FSC: flujo sanguíneo cerebral

GEECVSEN: Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología

GMP: Guanina monofosfato

HDL: lipoproteínas de alta densidad

HGFRT: Hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa

HTA: Hipertensión arterial.

IC: intervalos de confianza

IQR: rangos intercuartílicos

IMP: Inosin monofosfato

LACI: Infarto lacunar

LDL: Lipoproteína de baja densidad

MAPKs: Proteínas kinasas activadoras de mitógenos

mRS: Escala de Rankin Modificada

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

NINCDS: National Institute of Neurological Communicative Disorders and Stroke

NMDA: N-metil-D-aspartato

OCSP: Oxfordshire Community Stroke Project

ON: Óxido nítrico

OMS: Organización Mundial de la Salud

PACI: Infarto parcial de la circulación anterior

POCI: Infarto de la circulación posterior

RM: Resonancia Magnética

rTPA: activador tisular del plasminógeno, Alteplase.

ROS: Especies reactivas de oxígeno

SD: desviaciones estándar

SHEP: Systolic Hypertension in the Elderly Program

TACI: Infarto total de la circulación anterior

TC: tomografía computarizada

TNF: factor de necrosis tumoral

TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Registry

UMS: Urato de Monosodio

VCAM: vascular cell adhesion molecule

VSG: Velocidad de sedimentación globular

ÍNDICE

I. Portada

II. Contraportada

III. Autorización de los Directores de Tesis

IV. Dedicatoria

V. Agradecimientos

VI. Acrónimos y Abreviaturas

INTRODUCCIÓN.....1

1. Fisiopatología del ictus isquémico.....1

 1.1 Mecanismos de cese del Flujo sanguíneo cerebral (FSC).....2

 1.1.1 Cardioembolismo.....2

 1.1.2 Aterotrombosis.....3

 1.2 Mecanismos de muerte celular.....6

 1.2.1 Necrosis.....7

 1.2.2 Apoptosis.....8

2. Epidemiología del ictus.....10

3. Clasificación del ictus isquémico.....12

 3.1 TOAST.....13

 3.2 Lausanne Stroke Registry.....15

 3.3 NINCDS.....16

 3.4 GEECVSEN.....17

 3.5 OCSP.....19

4. Recurrencia.....21

5. Factores de riesgo del ictus.....23

 5.1 Factores de riesgo no modificables.....23

5.1.1 Edad.....	23
5.1.2 Sexo.....	23
5.1.3 Etnia.....	24
5.1.4 Factores hereditarios.....	24
5.2 Factores de riesgo modificables.....	24
5.2.1 Hipertensión arterial.....	24
5.2.2 Cardiopatías embolígenas.....	26
5.2.3 Diabetes Mellitus.....	28
5.2.4 Dislipemia.....	30
5.2.5 Tabaquismo.....	32
6. Factores Pronósticos en el ictus.....	32
6.1 Gravedad.....	33
6.2 Edad.....	33
6.3 Mecanismo y Localización del ictus.....	34
6.4 Comorbilidad y Funcionalidad previa.....	34
6.5 Complicaciones e Intervención.....	34
6.6 Biomarcadores.....	35
7. Escalas de funcionalidad.....	35
7.1 Escala de Barthel.....	36
7.2 Medida de Independencia Funcional + Medida de Evaluación Funcional (FIM+FAM).....	37
7.3 Índice de Katz	38
7.4 Escala de Rankin Modificada.....	39
8. Ácido úrico y enfermedad vascular.....	40
8.1 Metabolismo.....	41

8.2 Hiperuricemia.....	42
9. Mecanismos patogénicos del Ácido Úrico.....	43
9.1 Cristales de ácido úrico.....	44
9.2 Hipertensión.....	44
9.3 Síndrome Metabólico.....	45
9.4 Enfermedad Coronaria.....	45
9.5 Enfermedades neurodegenerativas.....	45
10. El Ácido Úrico en el Ictus.....	46
10.1 El ácido úrico como factor de riesgo de ictus isquémico.....	46
10.2 El ácido úrico como factor pronóstico en el ictus isquémico agudo.....	47
JUSTIFICACIÓN.....	49
OBJETIVOS.....	50
MATERIAL Y MÉTODOS.....	51
1. Variables.....	52
2. Análisis de datos.....	56
RESULTADOS.....	58
1. Descripción de la muestra.....	58
2. Distribución de variables por terciles de concentración de AU.....	62
3. Diferencias por subtipo etiológico.....	64
4. Distribución de variables según escala funcional de Rankin modificada.....	65
5. Modelo de regresión aditivo multivariante para la escala funcional de Rankin modificada.....	69
DISCUSIÓN.....	72
1. Variable principal objeto de estudio: pronóstico del ictus y ácido úrico.....	72
2. Discusión sobre variables secundarias.....	76

2.1 Otros factores pronósticos según la escala de Rankin.....	76
2.1.1 Velocidad de Sedimentación Globular y Recuento Leucocitario.....	77
2.1.2 Origen Cardioembólico.....	77
2.1.3 Oclusión Carotídea.....	78
2.1.4 Edad.....	78
3. Características de la Muestra.....	79
4. Relación entre el AU y otras variables.....	82
4.1 Escala de Rankin modificada.....	83
4.2 Creatinina.....	83
4.3 Hipertensión arterial.....	83
4.4 Homocisteína	84
4.5 Colesterol HDL.....	84
5. Subtipos Etiológicos.....	85
6. Consideraciones Generales.....	86
7. Limitaciones.....	87
7.1 Características de la muestra y porcentaje de buen pronóstico.....	88
7.2 Tiempos de recogida de AU Y Secuenciación de AU.....	88
7.3 Ajuste por uso de diuréticos u otros fármacos.....	89
7.4 Medidores de estrés oxidativo y otros metabolitos.....	89
7.5 Volumen del infarto.....	90
7.6 Medida de pronóstico al alta y en un único momento.....	90
7.7 Otras limitaciones.....	90
CONCLUSIONES.....	91
BIBLIOGRAFÍA.....	92

Índice de Tablas

Tabla 1. Clasificación TOAST.....	14
Tabla 2. Síndromes Lacunares.....	15
Tabla 3. Clasificación OCSF.....	20
Tabla 4. Fuentes embólicas mayores y menores.....	27
Tabla 5. Escala de Barthel.....	36
Tabla 6. Escala FIM+FAM.....	37
Tabla 7. Escala de Rankin Modificada.....	40
Tabla 8. Distribución de factores de riesgo vascular en la muestra total.....	58
Tabla 9. Distribución de variables analíticas en la población total.....	59
Tabla 10. Clasificación TOAST.....	60
Tabla 11. Grado de dependencia al alta según la escala Rankin modificada.....	61
Tabla 12. Distribución de las variables de estudio según los terciles del ácido úrico.....	62
Tabla 13. Modelo de regresión aditivo multivariante para el ácido úrico.....	63
Tabla 14. Distribución de factores de riesgo vascular clásicos y concentraciones de AU en subgrupos etiológicos de ictus.....	65
Tabla 15. Distribución de variables según pronóstico mRS.....	66
Tabla 16. Modelo de regresión aditivo multivariante para la mRS.....	69
Tabla 17. Resultados de estudios de la relación del AU y el pronóstico del ictus.....	76
Tabla 18. Descripción de la muestra en algunos de los principales estudios.....	82

Índice de Figuras

Figura 1. Fisiopatología del ictus cardioembólico.....	3
Figura 2. Fisiopatología del ictus aterotrombótico.....	5
Figura 3. Modelo fisiopatológico del daño cerebral en el ictus.....	7
Figura 4. Índice de Katz	39
Figura 5. Pronóstico funcional según mRS.....	61
Figura 6. Frecuencias de mal pronóstico funcional (mRS>2) por terciles de AU.....	63
Figura 7. Efectos no lineales de la creatinina y la HDL sobre el ácido úrico.....	64
Figura 8. (a) Distribución del ácido úrico según niveles del RANKIN (b) Tendencia decreciente del RANKIN según niveles de ácido úrico	68
Figura 9. Relaciones con la mRS no lineales en el análisis multivariable.....	71
Figura 10. Gráficos de cajas y bigotes de niveles de AU en suero según grupos de buen y mal pronóstico. A)Chamorro et al. B)Miedema et al. C)Cabrera.....	73
Figura 11. Relaciones no lineales de los niveles de ácido úrico en diferentes estudios.....	74
Figura 12. Ischemic Stroke Subtypes A Population-Based Study of Functional Outcome, Survival, and Recurrence.....	78

INTRODUCCIÓN

1. Fisiopatología del ictus isquémico

El ictus isquémico se produce cuando la cantidad de oxígeno y otros nutrientes aportados por el flujo sanguíneo, son insuficientes para los requerimientos metabólicos que presenta el tejido cerebral (1). Si bien en este proceso la isquemia tiene lugar de manera abrupta, los procesos que conducen a ella, y las alteraciones moleculares que se producen en la célula ocurren de manera secuencial.(2)

Además el daño no se produce en un único territorio, ni de forma homogénea en todos los territorios afectados. Esto nos permite definir al menos dos territorios en función de la reducción del flujo sanguíneo cerebral (FSC) que se produce en cada uno de ellos. La zona central del infarto o “core” del infarto es aquella en la que la disminución de flujo es más intensa y por tanto la llegada de nutrientes es menor, conduciendo a la pérdida de función de la membrana celular, de la homeostasis y por último a la muerte celular.

Alrededor de esta zona se definen zonas con distinto grado de reducción del FSC, que dependen de factores hemodinámicos, fundamentalmente de la circulación colateral eficaz y del mantenimiento de una presión arterial adecuada y que se conocen como zona de penumbra isquémica. La zona de penumbra isquémica es susceptible de recuperación si la hipoperfusión y las alteraciones secundarias a la misma se corrigen(3).

El primer paso por tanto en el tratamiento de la isquemia cerebral es la reinstauración del FSC, pero si esta no se produce con la rapidez suficiente es posible

que sea tarde para revertir los procesos de muerte celular precoz y los procesos de muerte celular retardada de los que hablaremos en próximos apartados.

1.1 Mecanismos de cese del Flujo sanguíneo cerebral (FSC)

El FSC normal es de aproximadamente 50-60 ml/100g/min, y varía en diferentes partes del cerebro. Existen mecanismos autorregulatorios que permiten compensar la reducción puntual del FSC mediante vasodilatación focal e incrementando la extracción de oxígeno y nutrientes de la sangre. Estos mecanismos de compensación se ven sobrepasados en los ictus isquémicos como consecuencia del daño que sufren las células endoteliales y las células musculares lisas de la pared arterial, haciendo el FSC dependiente de la presión arterial. Cuando el flujo sanguíneo cerebral se reduce por debajo de 20ml/100g/min la actividad sináptica se reduce mucho para preservar las reservas de energía. Si el flujo sanguíneo se reduce por debajo de 10ml/100g/min se produce un daño neuronal irreversible.(4)

El proceso patológico que lleva al desarrollo de la disminución del FSC es complejo y muchos de los pasos intermedios que condicionan que una determinada persona tenga o no tenga un ictus no se conocen por completo a día de hoy.

En general la isquemia cerebral puede ser consecuencia de aterosclerosis de grandes arterias cerebrales (por ejemplo la arteria cerebral media o la carótida interna), aterosclerosis de pequeñas arterias cerebrales (por ejemplo penetrantes o lenticuloestriadas) o tener un origen embólico.

1.1.1 Cardioembolismo

La identificación de fuentes de embolismo cerebral es un proceso complejo. La causa más frecuente de embolismo cerebral a distancia se considera tradicionalmente que es el corazón. Entre las causas de embolismo de origen cardiaco la fibrilación auricular se considera la más frecuente de todas estas causas, siendo otras algo más infrecuentes la miocardiopatía dilatada, el infarto agudo de miocardio reciente o las prótesis valvulares entre otras(5). El proceso subyacente a todas ellas es la formación de un trombo intracardiaco, habitualmente facilitado por flujo turbulento o por

estancamiento de la sangre en alguna de las cámaras cardíacas. En determinadas circunstancias este trombo es expulsado del corazón y migra por vasos arteriales de calibre progresivamente menor hasta que, al llegar a un punto de calibre lo suficientemente pequeño, obstruye el flujo de manera significativa(6)

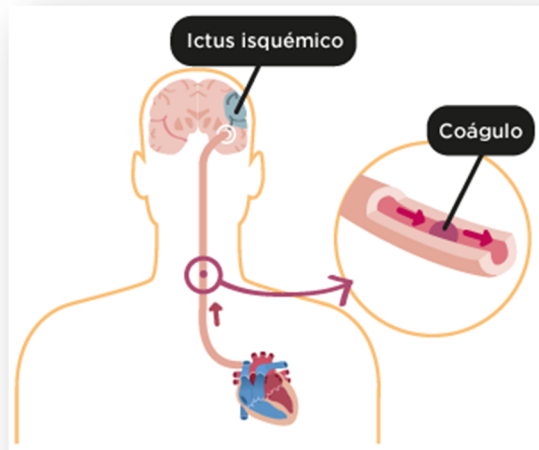


FIGURA 1. FISIOPATOLOGÍA DEL ICTUS CARDIOEMBÓLICO (OBTENIDA DE: [HTTP://PACIENTEEXPERTOANTICOAGULADO.ORG](http://pacienteexpertoanticoagulado.org))

1.1.2 Aterotrombosis

La mayor parte del estudio de la aterogénesis proviene del estudio de la patología cardíaca, que salvo por algunas diferencias, es superponible a la patología cerebrovascular. Además algunas evidencias sugieren que la base patogénica en las pequeñas arteriolas podría diferir en parte de la de grandes vasos.(7)

La aterogénesis es un proceso que a lo largo de décadas conduce a un estrechamiento progresivo de los vasos arteriales. Se ha demostrado que el depósito de colesterol en la pared arterial de arterias coronarias y la aorta está presente en su estadio inicial hasta en el 65% de los niños entre 12 y 14 años(8). Esta etapa inicial es conocida como “estría grasa” y consiste, a nivel microscópico en un cúmulo de macrófagos con abundantes lípidos en su interior (células espumosas).

A este primer estadio de la placa de ateroma se llegaría como consecuencia de un leve daño endotelial. Este se seguiría de la interacción de dicho endotelio con diferentes elementos del torrente sanguíneo, como los monocitos, las lipoproteínas, las plaquetas

y los linfocitos y de otras células de la propia pared arterial como las células musculares lisas.(9)

La principal capa de la pared arterial implicada en el proceso de formación de la placa de ateroma es la íntima, donde se van a acumular lípidos, proteínas, carbohidratos y gran número de células. El papel del endotelio es clave en la iniciación y avance del proceso y tanto la media como la adventicia tienen un papel algo más secundario.(10)

La oxidación del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) es un paso clave para que pueda ser endocitado por los macrófagos a nivel de la íntima(11). Esta oxidación a su vez es producto de radicales libres que son producidos por células de la musculatura lisa, del endotelio o por los propios macrófagos.(7)

Además de participación en la formación de las células espumosas, el colesterol LDL oxidado participa en la aterogénesis contribuyendo al daño endotelial, actuando como factor quimiotáctico para monocitos e inhibiendo la salida de los macrófagos al torrente sanguíneo.(6)

El paso de monocitos del torrente sanguíneo hasta la íntima depende de su previa unión al endotelio a través de una molécula de adhesión conocida como *vascular cell adhesion molecule* (VCAM). VCAM aumenta su expresión en el endotelio ante la presencia de cambios abruptos en la dirección o la fuerza del torrente sanguíneo(12).

Una vez que los monocitos han migrado a través del endotelio hasta la íntima pasan a su estado fagocítico (macrófagos) en una reacción con posible mediación de linfocitos T, acumulando en su interior las moléculas de LDL oxidado que van a conducirlos al estado de células espumosas.(10)

El otro gran grupo celular implicado en el engrosamiento de la pared arterial son las células musculares lisas (normalmente situadas en la capa media, donde son responsables del mantenimiento del tono vascular). El proceso por el cual estas células proliferan fuera de su ubicación natural es un proceso mediado por múltiples sustancias como factores de crecimiento, citoquinas y óxido nítrico(10), cuya explicación excede los propósitos de este texto.

Tras el engrosamiento de la pared arterial, por el acúmulo de células espumosas y células musculares, se produce un debilitamiento de la estructura, posiblemente relacionado con la falta de estructuras de colágeno que den consistencia a dicha placa(6). En estas circunstancias el endotelio llega a romperse exponiendo todos los elementos acumulados en la íntima al torrente sanguíneo, lo que facilita la agregación plaquetaria secundaria.(13)

En este punto la placa puede tener dos evoluciones: el cierre de la fisura y la incorporación del trombo a la pared arterial, o la progresión de la fisura hacia la región intramural y el crecimiento del trombo que obstruye parcial o totalmente el flujo sanguíneo del vaso(13).

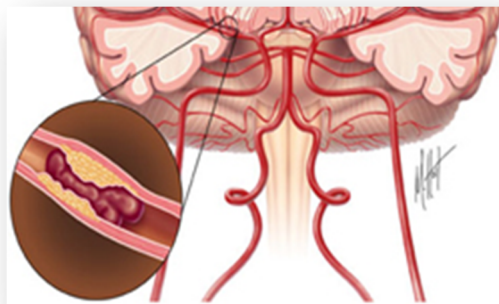


FIGURA 2. FISIOPATOLOGÍA DEL ICTUS ATERTROMBÓTICO. (OBTENIDA DE: [HTTP://SALUD.DISCAPNET.ES](http://salud.discapnet.es))

Este proceso puede ser la base fisiopatológica de diferentes subtipos de ictus isquémico:

a) Aterotrombótico, cuando se produce el cierre de un gran vaso con motivo de la progresión del trombo.

b) Lacunar, cuando se produce este mecanismo a nivel de las pequeñas arteriolas cerebrales (proceso de engrosamiento de la pared arterial conocido como lipohialinosis)

c) Embólico de origen no cardíaco, cuando el trombo formado en una gran arteria se desprende y avanza por el torrente sanguíneo hasta llegar a un punto de menor calibre donde obstruye el paso del FSC.(6)

1.2 Mecanismos de muerte celular

El tejido cerebral es muy dependiente de los aportes de oxígeno y glucosa a través del FSC para mantener su funcionamiento, la disminución o el cese del mismo conducirá por tanto a la disfunción y posteriormente a la muerte celular.

Esta muerte celular se puede producir por 2 mecanismos diferentes a nivel morfológico y bioquímico: la necrosis y la apoptosis.(2)

La necrosis es un proceso pasivo, las alteraciones son secundarias al déficit energético y a la activación de enzimas líticas. A nivel microscópico se observan neuronas eosinófilas, de morfología triangular, con edematización de organelas, ruptura de membranas y distribución periférica de la cromatina nuclear con un infiltrado inflamatorio circundante(14,15).

La apoptosis o muerte celular programada es un proceso activo, dependiente de energía, en el que se requiere la secreción de nuevas proteínas como por ejemplo las endonucleasas. A nivel microscópico se observa preservación de las membranas y organelas hasta estadios avanzados, condensación de la cromatina nuclear y posterior formación de vesículas denominadas cuerpos apoptóticos. No produce reacción inflamatoria asociada, si bien los macrófagos fagocitan los cuerpos apoptóticos resultantes.(16,17)

En la isquemia el principal hallazgo histológico es el infarto, que podemos igualar al concepto de necrosis. Bajo determinadas circunstancias temporales y de flujo colateral la isquemia cerebral puede producir también muerte neuronal con características equiparables a las de la apoptosis(1).

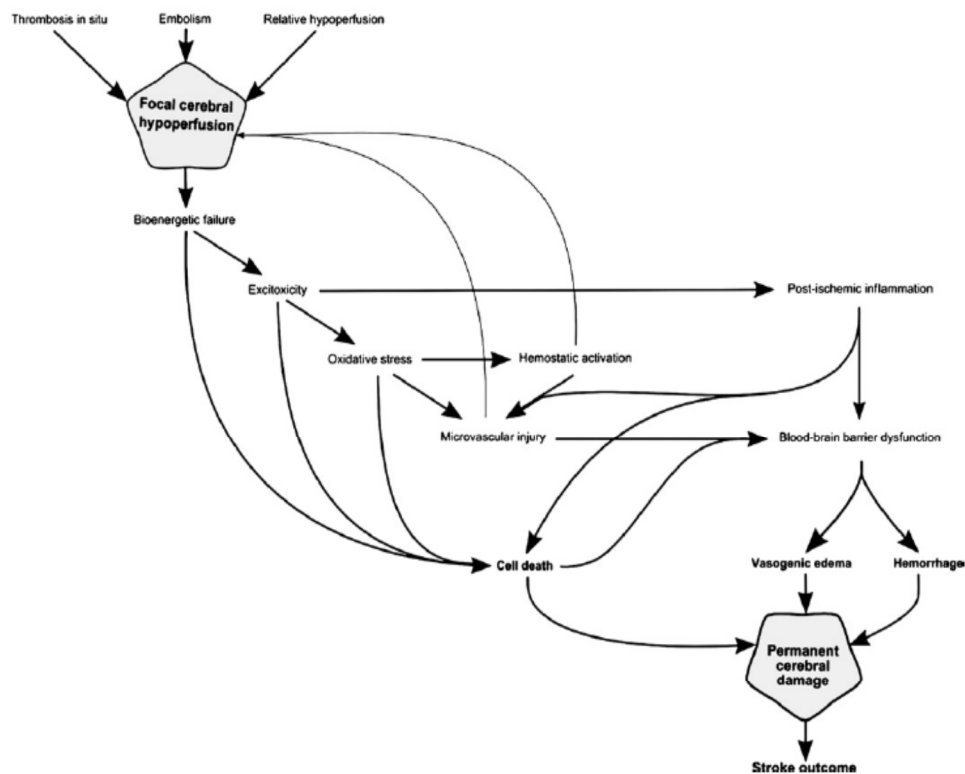


Fig. 1. Diagrammatic representation of the main pathophysiological mechanisms leading to permanent cerebral damage in acute ischemic stroke.

FIGURA 3. MODELO FISIOPATOLÓGICO DEL DAÑO CEREBRAL EN EL ICTUS. (OBTENIDO DE: BROUNS ET AL.)(18)

1.2.1 Necrosis

El déficit energético secundario a la disminución del aporte de oxígeno y otros nutrientes ocasiona en primer lugar una desviación del metabolismo celular hacia el metabolismo anaeróbico, causando aumento de ácido láctico y acidosis secundaria.

La acidosis a su vez facilita el aumento de la concentración de calcio libre en el citoplasma y libera hierro iónico de su unión a proteínas, facilitando la formación de radicales hidroxilo, especialmente tóxicos para la membrana celular(19).

El incremento de la concentración de calcio citoplasmático activa una serie de enzimas como lipasas, endonucleasas y proteasas, y facilita la formación de óxido nítrico, peroxinitritos y dificulta la fosforilación oxidativa a través de enzimas como la fosfolipasa A2, la ciclooxigenasa y la Calpaina 1.(20,21)

Por otro lado el aumento de calcio citosólico contribuye a la despolarización de la membrana celular, que a su vez contribuye al aumento de las concentraciones de calcio a través de canales de calcio dependiente de voltaje.

Esta despolarización conduce a la liberación de vesículas sinápticas con aminoácidos excitadores como el glutamato, que a su vez incrementa nuevamente las concentraciones de calcio. Esta vez el aumento se produce a través de canales del calcio dependientes de receptor (*α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*: AMPA y sobre todo *N-metil-D-aspartato*: NMDA) y de receptores metabotrópicos (diacilglicerol, inositol-trifosfato) que aumentan la liberación de calcio citosólico. Este proceso dependiente de aminoácidos (sobre todo glutamato) es lo que se conoce como excitotoxicidad(20).

Todos estos procesos contribuyen progresivamente al daño de membrana, a la desestructuración de las organelas y la pérdida de función de las proteínas básicas para el funcionamiento de la célula, lo que junto con el desbalance hidro-electrolítico conduce a la muerte celular por necrosis en la cascada isquémica.

1.2.2 Apoptosis

La apoptosis es un proceso activo que se pone en marcha tras la exposición de la célula a agentes nocivos o por estímulos intracelulares como el daño en el ADN. Es un proceso que implica la activación de genes y la síntesis de proteínas y por tanto un proceso dependiente de energía(2).

Las principales enzimas proteolíticas implicadas en la apoptosis pertenecen al grupo de las llamadas caspasas. De ellas la caspasa 3 es la principal caspasa efectora, encargándose de destruir proteínas citoplásmicas y nucleares necesarias para la supervivencia celular(22).

Existen 2 vías fundamentales que conducen a la apoptosis: la vía de activación extrínseca, dependiente de receptor; y la vía intrínseca o mitocondrial.

Una última vía de activación apoptótica es independiente de caspasas, y lleva a la fragmentación del ADN por el factor inductor de la apoptosis (AIF) que a su vez se activa

en aquellos casos en los que la enzima reparadora de la polimerasa I presenta una actividad especialmente abundante(23).

La vía extrínseca de activación de las caspasas es una vía dependiente del factor de necrosis tumoral (TNF). A través de receptores FAS se activan secuencias de aminoácidos conocidos como dominios de muerte que a su vez van a conducir a la activación de la Caspasa 8, que activará posteriormente a la caspasa 3(23).

La vía intrínseca de activación de las caspasas está regulada por actividad mitocondrial. En la membrana de la mitocondria diversas proteínas de la familia de Bcl-2 tienen efecto antiapoptótico o proapoptótico, manteniendo un equilibrio del que depende la permeabilidad de la membrana mitocondrial. Las proteínas antiapoptóticas se sobreexpresan tras la isquemia para proteger la permeabilidad de la mitocondria(24). Si la isquemia es lo suficientemente intensa el equilibrio se desplaza en sentido contrario, expresándose proteínas proapoptóticas como Bid. Esto conduce a la liberación en el citoplasma del citocromo C y del factor activador de la apoptosis I que permiten la activación de la caspasa 9, que a su vez activa a la caspasa 3. En esta vía intrínseca además se libera el complejo Smac-DIABLO que permite la activación de la caspasa 3 al liberarse de las proteínas inhibidoras de la apoptosis(25).

En la fisiopatología del ictus isquémico, por tanto juegan un papel fundamental tanto procesos necróticos como apoptóticos. Parece que la necrosis, secundaria al fallo energético y los diferentes procesos de excitotoxicidad, así como la inflamación resultante, juegan un papel más importante en el core del infarto. Los procesos apoptóticos estarían más relacionados con la muerte celular en zonas de penumbra isquémica, y con la muerte celular tardía que se produce en las horas o días posteriores al ictus isquémico.

Aun así la caspasa 3 se eleva precozmente en el core (en la 1ª hora) elevándose en la zona de penumbra pasadas las 12 horas del evento principal. Con esto se comprueba que ambos procesos no son excluyentes, sino que se trata de un proceso complejo y dinámico que conduce a la muerte celular tras el evento isquémico y en el cual podemos

encontrar diversas dianas terapéuticas que nos permitan mejorar el pronóstico del ictus isquémico en los próximos años(2,26).

2. Epidemiología del ictus

Según las estadísticas oficiales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el casi el 12% del total de fallecimientos de 2012 fue a causa de un ictus. Con esto el ictus constituye la segunda causa de muerte en el mundo y fue la causa de la muerte de aproximadamente 6,7 millones de personas en ese año. Esas cifras suponen un incremento en relación con las del año 2000; es decir, en la década pasada, la mortalidad a causa del ictus creció en el mundo. Estos datos hacen del ictus un problema sanitario de primer nivel a escala global.

La influencia del ictus entre las causas de mortalidad varía en los países según su nivel de ingresos, siendo la cuarta causa de muerte en los países de ingresos bajos, con aproximadamente 52 muertes por cada 100.000 habitantes. En los países con ingresos medios o altos es la primera o segunda causa, con aproximadamente 78-126 muertes por cada 100.000 habitantes. Así pues, el ictus causa alrededor de 120 de cada 1.000 muertes en el mundo, fundamentalmente en los países de ingresos medios o altos. En España, en el año 2010, la mortalidad relacionada con el ictus se ha estimado alrededor de 35 muertes por cada 100.000 habitantes(27)

El ictus supone además la mayor causa de discapacidad adquirida en adultos en el mundo desarrollado. En el año 2010 se perdieron 102.232.304 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) en todo el mundo. En España, los AVAD perdidos por cada 100.000 habitantes fueron 505,35 (27). Los AVAD permiten medir las pérdidas de salud que representan la mortalidad prematura y la discapacidad asociada a las enfermedades. Son una combinación de los años potenciales de vida perdidos más los años vividos con discapacidad dentro del proceso salud-enfermedad. Los años de vida perdidos por cada muerte se establecen habitualmente en función de la esperanza de vida a la edad de cada muerte. Éstas a su vez son obtenidas de tablas de esperanzas de

vida estándar de baja mortalidad. Por tanto, un AVAD representa la pérdida de un año que equivale a un año de completa salud, o equivalente a la pérdida de un año 100% saludable. (28).

La incidencia del ictus ha disminuido en los países con mayor nivel de desarrollo en un 13-19% en las últimas dos décadas, especialmente en el grupo poblacional de menores de 75 años(27). Aun así en el año 2010, se produjeron alrededor de 16.921.535 ictus en todo el mundo. En España, la incidencia del ictus en el año 2010 se estimó en torno a 139 casos por cada 100.000 habitantes. En el año 1990, la incidencia estimada fue de alrededor 170 casos por cada 100.000 habitantes, lo que confirma esta tendencia descendente.

El estudio NEDICES y el estudio IBERICTUS han analizado la prevalencia e incidencia del ictus en España. El estudio IBERICTUS es un estudio prospectivo de incidencia de ictus y Accidente isquémico transitorio (AIT) de base poblacional. Se definió una población de estudio estable: todos los casos incidentes de primer episodio de enfermedad cerebrovascular aguda diagnosticado entre los residentes mayores de 17 años censados en las áreas de estudio entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2006. Las fuentes de datos fueron: archivos hospitalarios, registros de Urgencias y Atención Primaria del área, y registros de mortalidad poblacionales(29). Se detectaron un total de 2.971 casos de ictus. La incidencia fue de 181,3, 152,81 y 166,9 por 100.000 habitantes-año para hombres, mujeres y de modo global respectivamente. La tasa global de todos los eventos cerebrovasculares estandarizada a la población española fue de 186,9 (IC 95%: 180,2-193,7), y estandarizada a la población europea de 190,3 (IC 95%: 183,3 ,197,3) (29). La edad media global a la que se sufría el primer ictus fue de $74,3 \pm 13,2$ años.

El estudio NEDICES fue un estudio de cohortes, prospectivo y cerrado, limitado a la población de 65 o más años escogida ad initio en tres zonas del centro de España, dos urbanas y una rural. Se realizó un muestreo aleatorio en una zona y se incluyó a toda la población censal en las otras dos zonas (30) consiguiendo con esto una cohorte que constó de 5.278 participantes. En el NEDICES, la prevalencia edad específica fue del 3,5% para el ictus (intervalos de confianza [IC] del 95%: 3,1-4,1). Las tasas de prevalencia ajustadas con el estándar de la población europea fueron del 3,4% (IC 95%: 2,9-3,9). La

prevalencia de ictus en hombres fue del 5,2 (IC 95%: 4,4-6,2) y en mujeres del 4,6 (IC 95%: 3,9-5,4) y la prevalencia aumentaba con la edad, con un incremento más sostenido en las mujeres (30).

En nuestro medio no existen estudios propios de incidencia de ictus, pero extrapolando estos datos, en una isla como Gran Canaria con una población de 800.000 habitantes, la incidencia de ictus estaría en torno a 1110 ictus al año, lo que da una idea de la importancia del ictus como un problema sanitario de primer nivel.

3. Clasificación del ictus isquémico

El ictus isquémico es el tipo más frecuente de ictus, representando aproximadamente el 85% del total. En él se da la interrupción del flujo sanguíneo cerebral habitualmente por el bloqueo de alguna arteria y se puede producir bien de forma global o bien de forma parcial. El ictus hemorrágico es menos frecuente que el isquémico y representa sólo el 15% de todos los ictus. Se produce por la rotura de algún vaso sanguíneo, con extravasación de la sangre y el daño cerebral subsiguiente.

El ictus isquémico se ha clasificado atendiendo a diferentes aspectos, como la duración del proceso, la causa de la obstrucción al flujo o el territorio arterial afectado, entre otros. Las clasificaciones más utilizadas tradicionalmente han sido las realizadas por el National Institute of Neurological Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) (31), la utilizada en el Trial of Org 10172 in Acute Stroke Registry (TOAST)(32), la propuesta por el Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) (33) y la propuesta por el Lausanne Stroke Registry (34). El Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (GEECVSEN) también propuso en 1998 una clasificación del ictus isquémico basada en los subtipos etiológicos, presentado posteriormente una revisión de la misma en 2004 (35). En el año 2007, se creó una versión informatizada de los criterios de la clasificación TOAST para mejorar la clasificación del ictus isquémico según subtipos etiológicos, detallando aspectos que no estaban presentes en la original de la TOAST. Esta clasificación se denominó Causative Classification of Stroke System (CCSS) (36) y demostró una buena concordancia

interexplorador, que disminuía a medida que se iban añadiendo opciones más detalladas del subtipo etiológico(37).

La CCSS se creó como un instrumento informatizado que, basada en la clasificación TOAST, incluye las categorías de evidente, probable y posible, según los hallazgos clínicos y de pruebas complementarias. En un trabajo reciente, se aplicó la CCSS y la TOAST a 469 accidentes isquémicos transitorios o ictus leves, observándose que con la CCSS se asignaban menos pacientes al grupo de origen indeterminado (58.0 vs. 65.3%; $p < 0.0001$), y se asignaban más al grupo de cardioembolismo (+3.8%, $p = 0.0001$), lo que parece confirmar que la CCSS mejora la precisión diagnóstica de la TOAST(38).

3.1 TOAST

La clasificación TOAST surgió inicialmente como un intento de categorizar el ictus isquémico según la etiología, en el seno de un ensayo clínico en pacientes que habían sufrido un ictus en las 24 horas previas. Se trataba de un sistema que intentaba aplicar criterios sencillos y que a su vez tuvieran una fiabilidad importante. Este sistema de estratificación resultó tener una muy buena concordancia interexplorador probablemente debido a la sencillez a la hora de llevarlo a la práctica. Es actualmente una de las formas de clasificación más usadas en los trabajos científicos. La clasificación inicialmente contaba con las siguientes cinco categorías: aterosclerosis de arteria de gran tamaño, cardioembolismo, oclusión de arteria de pequeño tamaño (lacunar), ictus agudo de otro origen determinado e ictus de origen indeterminado(32).

Subtipo TOAST	Descripción
Aterosclerosis de arteria de gran tamaño	Estenosis mayor del 50% u oclusión de alguna rama principal implicada en la circulación intracraneal; presumiblemente originado por aterosclerosis
Cardioembólico	oclusiones arteriales secundarias a trombos originados en el corazón; además, se definen las cardiopatías de alto y moderado riesgo embólico
Oclusión de arteria de pequeño tamaño o lacunar	Síndrome clínico lacunar, asociado o no a una lesión en la sustancia blanca profunda, de tamaño menor a 15 mm
Otro origen determinado	Causas menos habituales de ictus, como arteriopatías no ateroscleróticas, trombofilias o coagulopatías.
Origen indeterminado	No se puede establecer cuál es la causa más probable; esto puede ser porque existen dos causas que pueden justificarlo, porque el estudio es insuficiente o porque no se encuentra la causa.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN TOAST

Síndromes Lacunares
Síndrome hemimotor puro
Síndrome hemisensitivo puro
Síndrome hemisensitivo-motor
Síndrome Ataxia-Hemiparesia
Síndrome Disartria-mano torpe

TABLA 2. SÍNDROMES LACUNARES

3.2 Lausanne Stroke Registry

La clasificación del Lausanne Stroke Registry, incluye 7 subtipos de ictus isquémico, y está basada también en la etiología del mismo. El ictus puede por tanto deberse a aterosclerosis con estenosis, aterosclerosis sin estenosis, enfermedad cardíaca embolígena, arteriopatía hipertensiva, etiologías mixtas, otras etiologías o a una etiología indeterminada. Se trata de una clasificación con importantes parecidos con la TOAST.

- La aterosclerosis con estenosis se define por la presencia de una estenosis >50% de la arteria extracraneal correspondiente o de alguna arteria intracraneal de gran tamaño (arteria cerebral media, arteria cerebral posterior o arteria asilar), en ausencia de otras causas.

- La aterosclerosis sin estenosis se define por la aparición de una estenosis <50% o por la aparición de placas en la arteria extracraneal correspondiente o de alguna arteria intracraneal de gran tamaño, en pacientes que, además, presentan al menos 2 de los siguientes factores de riesgo: edad mayor de 50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo activo o dislipemia.

- El ictus secundario a cardiopatía embolígena exige la presencia de alguna de las siguientes cardiopatías: tumor o trombo intracardiaco, estenosis mitral reumática, válvula mitral o aórtica protésica, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del seno enfermo, aneurisma ventricular izquierdo, aquinesia tras

un infarto agudo, infarto agudo de miocardio en los 3 meses previos al ictus o hipoquinesia o disquinesia cardiaca global, y, además, la ausencia de otras causas que puedan justificarlo.

- La arteriopatía hipertensiva se define como la presencia de un infarto en el territorio de una rama perforante profunda en un paciente con hipertensión arterial conocida, en ausencia de otras causas.

- El ictus isquémico por etiologías mixtas se considera cuando existe una combinación de las causas descritas anteriormente.

- En otras etiologías del ictus se incluyen los casos debidos a disección arterial, displasia fibromuscular, aneurisma sacular, trombosis de senos venosos, enfermedades hematológicas (policitemia, trombocitemia, etc.) malformación arteriovenosa, arteritis, migraña u otras.

- Cuando ninguna de las causas mencionadas previamente puede determinarse, el ictus se clasifica como de origen indeterminado.

3.3 NINCDS

La clasificación del NINCDS supone uno de los primeros esfuerzos en sistematizar la definición y clasificación del ictus. Permite clasificar el ictus isquémico según el mecanismo de infarto, el subtipo etiológico y el territorio arterial afectado.

De acuerdo al mecanismo de aparición del infarto:

- **Trombótico**, si la oclusión del vaso se debe a la superposición de un trombo a una placa aterosclerótica previa.

- **Embólico**, si la oclusión se debe a la presencia de un émbolo que se ha formado a distancia.

- **Hemodinámico**, si la isquemia se produce por bajo gasto cardiaco en un territorio con un flujo arterial previamente insuficiente debido a una estenosis arterial proximal.

Según el subtipo etiológico:

- **Aterotrombótico**, cuando se deba a aterosclerosis de las arterias extra o intracraneales.

- **Cardioembólico**, cuando sea secundario a un émbolo formado en el corazón en el contexto de una cardiopatía embolígena

- **Lacunar**, cuando se deba a la afectación de las pequeñas arterias penetrantes que irrigan la profundidad de los hemisferios cerebrales y el tronco cerebral.

Finalmente, en relación con el territorio arterial afectado:

- **De circulación anterior**, si afectan a la arteria carótida interna, a la arteria cerebral media, a la arteria cerebral anterior o a alguna de las ramas de estas arterias,

- **De circulación posterior**, si afectan a la arteria vertebral, a la arteria basilar, a la arteria cerebral posterior o a alguna de las ramas de estas arterias (31).

3.4 GEECVSEN

La clasificación del GEECVSEN, sigue la línea de la clasificación del NINCDS, proponiendo diferentes categorías según los subtipos etiológicos, las características de la neuroimagen y la topografía vascular.

Los subtipos etiológicos definidos por el GEECVSEN son:

- **Ictus aterotrombótico** o arterioesclerosis de grandes vasos. Se refiere a un infarto generalmente de tamaño medio o grande, topografía cortical o subcortical, carotídea o vertebrobasilar, en un paciente con uno o varios factores de riesgo vascular cerebral. Resulta imprescindible la presencia de arteriosclerosis clínicamente generalizada (coexistencia de cardiopatía isquémica y/o enfermedad vascular periférica) o la demostración de oclusión o

estenosis en las arterias cerebrales (>50% o <50% con más de dos factores de riesgo), correlacionable con la clínica del paciente.

- **Ictus de tipo lacunar** o enfermedad arterial de pequeño vaso. Se refiere a un infarto de pequeño tamaño lesional (<15 mm de diámetro), localizado en el territorio de distribución de las arteriolas perforantes cerebrales, que clínicamente ocasiona un síndrome lacunar, en un paciente con hipertensión arterial y otros factores de riesgo vascular cerebral.

- **Ictus cardioembólico**. Debe ser un infarto generalmente de tamaño medio (1,5 a 3 cm) o grande (>3 cm), de topografía cortical, con inicio de los síntomas en vigilia, presentación instantánea (en minutos) o aguda (en horas) de la focalidad neurológica y máximo déficit neurológico en las primeras fases de la enfermedad. Resulta imprescindible la presencia de una cardiopatía embolígena demostrada y la ausencia de oclusión o estenosis arterial significativa concomitante.

- **Ictus de causa inhabitual**. Se trata de un infarto de tamaño pequeño, mediano o grande, de territorio cortical o subcortical, carotídeo o vertebrobasilar, en un paciente sin factores de riesgo vascular cerebral, en el cual se ha descartado el infarto cardioembólico, lacunar o aterotrombótico. En esta categoría se incluyen los ictus ocasionados por una arteriopatía distinta de la aterosclerótica (displasia fibromuscular, ectasias arteriales, enfermedad moyamoya, síndrome de Sneddon, disección arterial, etc.), o por una enfermedad sistémica (conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, metabolopatía, trastorno de la coagulación, etc.).

- **Ictus de etiología indeterminada**. Es un infarto cerebral de tamaño medio o grande habitualmente, cortical o subcortical, tanto de territorio carotídeo como vertebrobasilar en el que: a) coexisten dos o más etiologías potenciales, b) tras un estudio completo no queda englobado en ninguna de las categorías previas (ictus criptogénico) o c) el estudio realizado es incompleto o insuficiente.

Esta nomenclatura intenta aunar algunas de las categorías definidas en las existentes previamente en 3 grupos que compartieran un mecanismo fisiopatológico

común. Además añade 2 categorías que sirven para incluir, las causas menos frecuentes de ictus y aquellos ictus en los que la etiología no pueda demostrarse(35).

3.5 OCSF

La clasificación de la OCSF propone una estratificación del ictus isquémico basada exclusivamente en criterios clínicos. Todas las clasificaciones anteriores se basan fundamentalmente en los subtipos etiológicos del ictus isquémico, por lo que precisan apoyo de estudios complementarios que valoren la presencia de patología carotídea, cardíaca o sistémica y que, en muchas ocasiones, no están disponibles de forma rápida. La OCSF está compuesta por cuatro categorías(33):

OCSP**Descripción**

Infarto total de la circulación anterior (TACI).	Se presenta con una combinación de afectación de las funciones cerebrales superiores (disfasia, discalculia, afectación visuoespacial, etc.), defecto visual homónimo y trastorno motor o sensitivo ipsilateral en al menos dos áreas de entre la cara, el brazo y la pierna.
Infarto parcial de la circulación anterior (PACI)	Consiste en la aparición de 2 de los componentes del tipo TACI o la aparición de afectación de las funciones cerebrales superiores de manera aislada o en un defecto motor más restringido que el definido en el tipo LACI
Infarto lacunar (LACI)	Definido como un ictus motor puro, un ictus sensitivo puro, un ictus sensitivo-motor o una ataxia-hemiparesia; se permite la aparición de afectación faciobraquial o braquiocrural, pero no un defecto motor más limitado (monoparesia).
Infarto de la circulación posterior (POCI).	Se manifiesta con al menos uno de los siguientes signos o síntomas: afectación ipsilateral de pares craneales con defecto motor o sensitivo contralateral, defecto motor o sensitivo bilateral, afectación de los movimientos conjugados de la mirada, semiología cerebelosa sin signos de lesión de vía larga o defecto visual homónimo aislado

TABLA 3. CLASIFICACIÓN OCSP

Esta clasificación es más fácilmente aplicable en el contexto de la enfermedad cerebrovascular aguda, y ha demostrado buena correlación con las probabilidades de buen pronóstico funcional y de recurrencia del ictus. La gran ventaja de la clasificación de la OSCP es su sencillez de aplicación y su independencia de las pruebas complementarias, lo que la ha convertido en un instrumento ampliamente utilizado, principalmente en la fase aguda del ictus, pero resulta menos útil en cuanto al pronóstico de recurrencia dado que no hace referencia a mecanismos etiológicos.

La mayoría de los registros y clasificaciones propuestas presentan limitaciones a la hora de estratificar todos los ictus, de forma que hasta un 25-39% de los pacientes incluidos quedan en el grupo de ictus de origen indeterminado. Recientemente se ha propuesto el término de ictus embólico de fuente indeterminada, para definir a todos los infartos cerebrales no lacunares en los que no se pone de manifiesto estenosis arterial proximal al infarto ni cardiopatía potencialmente embolígena, y que podrían ser candidatos a estrategias diagnósticas y de prevención secundaria más agresivas. La aplicación de esta definición podría ayudar a estratificar mejor al menos a parte de ese 30% de los pacientes que presentan un ictus isquémico de origen indeterminado(39), ayudando a establecer así estrategias de prevención que eviten la recurrencia.

4. Recurrencia

El ictus isquémico es una entidad compleja, como hemos visto hasta ahora la cantidad de posibles etiologías es enorme. Uno de los problemas fundamentales a los que nos enfrentamos en la práctica clínica es el riesgo de recurrencia. Este riesgo de recurrencia parece ser independiente del subtipo etiológico. Alrededor del 30% de los pacientes que han sufrido un ictus recurren a los 5 años (IC 95%: 20%-39%), lo que se corresponde con 9 veces el riesgo de ictus en la población sin antecedentes de enfermedad cerebrovascular. Este riesgo es mayor en el primer año, en el que

aproximadamente un 13% (IC 95%: 10%-16%) recurren. Después del primer año, el riesgo de recurrencia se mantiene de forma constante en aproximadamente un 4% anual(40). En un trabajo publicado por Kolominsky-Rabas et al se siguió a 583 pacientes con un primer ictus isquémico que se clasificaron de acuerdo a la clasificación TOAST, y observaron que a los 2 años de haber presentado un primer ictus, el subtipo etiológico no era un predictor significativo de recurrencia(41). En esta misma línea más recientemente Lv Y. et al siguieron durante 5 años un total de 718 primeros ictus, y observaron que en ese periodo de tiempo, fallecieron un 35,18% de los pacientes a causa de un nuevo ictus, sin observarse diferencias entre los dos grupos de estudio establecidos: ictus lacunares frente a ictus no lacunares(42). Sin embargo, en un trabajo de Eriksson et al, se sugiere que los pacientes con un ictus de tipo cardioembólico presenta un riesgo de recurrencia mayor que los que presentan ictus de otra etiología. En este trabajo se siguió a 339 pacientes ingresados en una unidad de ictus en un periodo de 14 años, la probabilidad de presentar un segundo ictus al año fue de un 13.5% (IC 95%: 9.6%-17.4%), y a los 5 y 10 años respectivamente el riesgo fue del 38.7% (IC 95%: 32.6%-44.8%) y 53.9% (IC 95%: 46.7%-61.1%). El riesgo recurrencia en el grupo de pacientes con ictus cardioembólico fue mayor que en el grupo de pacientes con ictus no cardioembólico ($p=0,005$)(43).

En los estadios más precoces tras el primer ictus (primeros 30 días) sin embargo este riesgo de recurrencia parece mayor en los pacientes con un primer ictus de origen aterotrombótico. Petty et al, incluyeron 442 pacientes con un primer ictus. Tras seguirlos de forma prospectiva observaron un riesgo de recurrencia en los primeros 30 días entre los pacientes con ictus aterotrombótico del 18.5% (IC 95%: 9.4%-27.5%); en los pacientes con ictus cardioembólico el riesgo fue del 5.3% (IC 95%: 1.2%-9.6%); y en los pacientes con ictus de origen lacunar e indeterminado el riesgo de recurrencia a los 30 días quedó en el 1.4% (IC 95%: 0.0%-4.1%) y 3.3% (IC 95%: 0.4%-6.2%), respectivamente(44). En un metaanálisis posterior con más de 1500 pacientes con un primer ictus isquémico estos resultados fueron confirmados por Lovett et al. Se comparó la recurrencia a los 7 días, 30 días y 3 meses según los subtipos etiológicos TOAST y se concluyó que el ictus por aterosclerosis de vaso grande tenía un riesgo mayor de recurrencia a los 7 días, 30 días y 3 meses que el debido a otros subtipos etiológicos (45).

El ictus, por tanto, tiene un alto riesgo de recurrencia y éste es mayor de forma precoz, para después disminuir y mantenerse de forma constante a lo largo de la evolución de la enfermedad. Además, las recurrencias precoces (antes de los 3 primeros meses) y las tardías presentan diferente riesgo en función del subtipo etiológico. En las precoces los ictus por aterosclerosis de vaso grande tienen mayor riesgo. Por otro lado muchos estudios no han sido capaces de demostrar diferencias significativas en el riesgo de recurrencia a largo plazo según los diferentes subtipos etiológicos aunque sí que parece sugerirse que cuando se comparan ictus cardioembólicos y no cardioembólicos, sí se obtienen diferencias en el riesgo de recurrencia a largo plazo, siendo mayor en los cardioembólicos. Si bien, como se ha descrito previamente, prácticamente 1 de cada 3 ictus de los que se valoran en la práctica diaria quedan en el grupo de ictus de origen indeterminado, lo que dificulta de forma significativa la adopción de las medidas de prevención secundaria más eficaces.

5. Factores de riesgo del ictus

5.1 Factores de riesgo no modificables

5.1.1 Edad

La edad es el factor de riesgo más claramente asociado al ictus. Según los datos de la cohorte de Framingham el riesgo se dobla cada 10 años a partir de los 55 años de edad.(46) Así por encima de los 80 años la prevalencia de ictus es del 14% (47).

5.1.2 Sexo

En 2009 Appelros y colaboradores publicaron una revisión sistemática en la que concluían que en todo el mundo el ictus es más frecuente en hombres que en mujeres, siendo la incidencia anual y la prevalencia un 33% y un 41% mayor respectivamente en hombres. Además la edad a la que los hombres sufren su primer ictus es menor que la de las mujeres.(48)

5.1.3 Etnia

Diversos estudios observacionales en los Estados Unidos han encontrado que las personas de raza negra y los hispanos tienen mayor riesgo de sufrir ictus que los blancos.(49) La causa de esta diferencia no está bien establecida aunque habitualmente se atribuye a diferencias en la distribución de factores de riesgo vascular.

5.1.4 Factores hereditarios

Los antecedentes familiares de ictus se han asociado con mayor riesgo de padecer un ictus(50) independientemente de otros factores(51).

Además se ha encontrado un riesgo incrementado de ictus para los portadores del alelo e4 de la Apolipoproteína E y el CADASIL y CARASIL son enfermedades con patrón de herencia autosómica dominante y recesiva respectivamente que condicionan un riesgo incrementado de ictus. Por otra parte enfermedades como el síndrome de Sneddon, las citopatías mitocondriales y las coagulopatías son enfermedades que condicionan un aumento del riesgo de ictus.(52)

5.2 Factores de riesgo modificables

5.2.1 Hipertensión arterial

La relación entre el ictus y la hipertensión arterial comenzó a estudiarse en el siglo XIX. Actualmente, se considera el factor de riesgo modificable más importante para presentar un ictus, tanto isquémico como hemorrágico y se estima que aproximadamente un 51% de las muertes causadas por el ictus pueden atribuirse a la hipertensión arterial (HTA). (53)

En el Framingham Heart Study (FHS) los pacientes hipertensos (presión arterial >160/95) tenían un aumento del riesgo de ictus entre 5 y 30 veces mayor que los pacientes normotensos (presión arterial <140/90), no siendo esto dependiente de factores como la edad o el género. En el FHS el valor ocasional de presión arterial sistólica se mostró como un buen predictor de ictus, pero también lo eran otros componentes de la presión arterial, como la presión arterial diastólica, la presión arterial media o la labilidad de la presión arterial(54). Además cuando más se acercaban los

valores a los límites altos este riesgo aumentaba incluso en el grupo de normotensos(55).

En un metaanálisis del año 2002 que incluía 61 estudios prospectivos con más de 900.000 pacientes, se calculó la correlación entre presión arterial y mortalidad relacionada con el ictus. Se mostró que en pacientes entre 40 y 89 años la presión arterial estaba directamente asociada con la mortalidad total vascular y por ictus. Por cada incremento de 20 mm de Hg de presión arterial sistólica o de 10 mm de Hg de presión arterial diastólica se doblaba el riesgo de muerte por ictus. Los resultados de este trabajo fueron consistentes para todos los subtipos etiológicos, siendo el mejor parámetro predictor la presión arterial media, y en menor medida la presión arterial sistólica (56). No se encontró, sin embargo, relación clara entre la presión del pulso (diferencia entre la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica) con la mortalidad por ictus, algo que algunos estudios previos sí habían definido.

En el INTERSTROKE, trabajo de casos y controles realizado para investigar los factores de riesgo para el ictus, se evaluaron los factores de riesgo para un primer ictus en pacientes de 22 países con un total de 3.000 ictus, que fueron comparados con otros 3.000 controles. La hipertensión arterial estaba presente en un 55% y un 83% de los pacientes con ictus isquémico y hemorrágico, respectivamente, y en un 37% de los controles(53)

Un ensayo aleatorizado, doble ciego, en el que 4736 fueron aleatorizados a recibir o no, tratamiento con clortalidona $\pm$ atenolol o reserpina si era necesario, para controlar la presión arterial, el Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP); encontró un incremento del 11% y del 16% en el riesgo de ictus y en la mortalidad debida a cualquier causa, respectivamente, por cada 10 mm de Hg de aumento de la presión del pulso(57). Esta asociación de la presión del pulso con la mortalidad vascular y el riesgo de ictus se comprobó en un estudio realizado en Finlandia, que incluyó a 4.333 hombres y 5.270 mujeres de entre 45-64 años que no tenían historia previa de enfermedad vascular. Se demostró que la elevación de la presión de pulso aumentaba el riesgo de cardiopatía isquémica, ictus, enfermedad vascular y mortalidad por cualquier causa; pero esta relación era menos intensa al ajustar según los niveles de presión arterial sistólica.(58) Además la importancia de la presión del pulso se estudió en un meta-análisis de el

European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial, el Systolic Hypertension in Europe Trial y el Systolic Hypertension in China Trial; con un total de 7279 pacientes. La conclusión principal del trabajo fue que en pacientes añosos hipertensos, la presión de pulso es un determinante del riesgo cardiovascular más importante que la presión arterial media(59).

En 2009 un metaanálisis analizó resultados de 147 estudios con más de 450.000 pacientes y concluyó que la reducción de 10 mm Hg de presión arterial sistólica y de 5 mm Hg de presión arterial diastólica se asociaba con una reducción de la aparición de ictus de un 41%; esta reducción era de un 46% en los estudios de prevención primaria y de un 44% en los de prevención secundaria(60). Se ha comprobado asimismo que el riesgo de ictus se incrementa de forma continua con niveles de presión arterial por encima de 115/75. La reducción de la presión arterial es efectiva en la prevención del ictus en pacientes que presentan hipertensión arterial, también leve y moderada. Se han publicado diversos estudios en esta línea, que han demostrado, además, que el beneficio de la reducción de la presión arterial en la prevención del ictus se observa en diferentes poblaciones (61).

Por tanto, la hipertensión arterial es el factor de riesgo modificable más importante en la prevención del ictus, y la reducción de la misma resulta una estrategia eficaz tanto en pacientes con historia previa de ictus o enfermedad vascular como en aquellos que no la tienen.

5.2.2 Cardiopatías embolígenas

Las enfermedades cardíacas que pueden ocasionar embolismos cerebrales son muy variadas y representan un porcentaje no despreciable del conjunto de ictus. A la hora de organizar todas estas patologías es importante tener en cuenta que el riesgo de producir embolismos cerebrales no es igual para todas ellas. Clásicamente se ha creado una distinción entre fuentes cardioembólicas mayores y menores (tabla 4).

Fuentes cardioembólicas mayores	Fuentes cardioembólicas menores
Fibrilación auricular (FA) no valvular	Prolapso de la válvula mitral
Infarto agudo de miocardio (< 4 semanas)	Calcificación severa del anillo mitral
Miocardiopatía dilatada	Aneurisma del septo interauricular
Estenosis mitral con o sin FA	Foramen oval permeable
Prótesis valvular mecánica	Estenosis aórtica calcificada
Enfermedad del seno	Prótesis valvular biológica
Trombo ventricular izquierdo	Infarto agudo de miocardio (1-6 meses)
Segmento ventricular izquierdo acinético	Disfunción ventricular izquierda
Endocarditis infecciosa	Hipocinesia ventricular izquierda
Endocarditis marántica	Ateromatosis del arco aórtico
Mixoma auricular	

TABLA 4. FUENTES EMBÓLICAS MAYORES Y MENORES (62)

En 1986 se publicó el Documento del Grupo de Estudio Internacional de las Enfermedades Cardioembólicas Cerebrales, en él se estima que de todos los ictus cardioembólicos:

- Un 45% son secundarios a fibrilación auricular no valvular (FANV)
- Un 25% son secundarios a Cardiopatía isquémica y sus secuelas
- Un 20% se deben a valvulopatías reumáticas y prótesis valvulares
- Un 10% son secundarias al resto de causas.(62)

Desde entonces la mayor parte de las series en las que se ha intentado estratificar este tipo de fuente embolígena ha aportado resultados similares.

Así la FANV es la arritmia cardiaca más frecuente, calculándose una prevalencia aproximada del 0.7% de la población, que aumenta con la edad (se dobla con cada década de la vida llegando al 9% en las mayores de 80 años) y la fuente de embolismo cerebral de origen cardiaco más frecuente(63).

5.2.3 Diabetes Mellitus (DM)

Las personas con diabetes mellitus tienen un riesgo de presentar una enfermedad vascular entre 2 y 4 veces mayor que en las personas no diabéticas. Además, se estima que la enfermedad vascular origina entre el 50 y el 80% de las muertes en las personas con diabetes mellitus(64) .

La variabilidad en los métodos de los diferentes estudios ha condicionado que la proporción de eventos atribuibles a diabetes mellitus sea igualmente variable en estos estudios en los que se ha intentado estimar. Kissela y colaboradores en un trabajo de 2005 en que incluyeron datos de 2719 pacientes con ictus isquémico estimó que la diabetes mellitus de forma aislada o en combinación con hipertensión arterial estaba relacionada con el origen de hasta el 25% de los ictus(65).

Otro de los puntos controvertidos respecto a la diabetes es su relación preferencial con los ictus de pequeño vaso, los de gran vaso o la no diferencia significativa entre ellos. Ihle-Hansen y cols. en 2012 estudiaron de forma prospectiva 250 pacientes con ictus isquémico, encontrando que la prevalencia de diabetes mellitus fue similar en los pacientes con ictus por enfermedad de pequeño vaso y aquellos con ictus por afectación de vaso de gran tamaño (12% frente a 13%)(66). En un trabajo de Bezerra y cols., en el que se analizaron los datos de 1827 pacientes con enfermedad de pequeño vaso (lesiones en RM menores de 20 mm) se observó que la diabetes mellitus era un factor de riesgo para este tipo de lesiones, fundamentalmente para las menores de 7 mm(67). En un trabajo de Hinkey y cols., en el que se siguió durante 5 años a 9795 pacientes entre 50 y 75 años con diabetes mellitus, se obtuvo una incidencia anual de ictus de un 6,7 por cada 1000 personas; de estos, un 82% fueron isquémicos, fundamentalmente causados por infarto de pequeño vaso (36%), de vaso grande (17%) y por cardioembolia (10%). En este trabajo, entre los mayores predictores para la aparición de un ictus en los pacientes diabéticos se encontraba la edad (>65 años) y la historia previa de ictus o accidente isquémico transitorio(68).

Las cifras que se manejan en estos estudios en general son bastante más bajas que las que se encuentran en estudios realizados en nuestro medio. La prevalencia de diabetes mellitus en Canarias se encuentra entre las más altas de España y hace de la Diabetes un problema de primer orden en nuestro ámbito(69,70). González Hernández

y cols. en un trabajo que incluyó 663 pacientes consecutivos con ictus isquémico ingresados en un hospital de nuestra área geográfica, observaron que un 40,4% del total de los pacientes presentaba diabetes mellitus. En este estudio los pacientes con diabetes mellitus asociaban con mayor frecuencia otros factores de riesgo vascular que los pacientes no diabéticos, como la hipertensión arterial (88,5% frente al 62,9%, $p<0,001$) y la dislipemia (49,2% frente 31%, $p<0,001$); además, un 44,9% de los pacientes diabéticos con ictus isquémico en esta serie presentaban la combinación de hipertensión arterial y dislipemia. Es decir los pacientes con ictus isquémico y diabetes mellitus presentaron en general una alta prevalencia de otros factores de riesgo vascular, lo que les confiere, en general, un perfil vascular desfavorable(71).

En los pacientes jóvenes el ictus también parece estar relacionado con la diabetes mellitus. En un estudio con 192 pacientes con ictus isquémico entre 18 y 47 años, se observó que un 17% de los pacientes presentaba un antecedente de diabetes mellitus. Además se confirmó que la hipertensión arterial, la dislipemia y el tabaquismo eran factores de riesgo frecuentes en estos grupos etarios(72). Wu y cols., registraron de forma prospectiva 1161 pacientes con ictus isquémico, y observaron que un 14,4% de los pacientes menores de 50 años era diabético, por un 34,9% y un 32,4% en los pacientes entre 50 y 75 años y mayores de 75 años, respectivamente; es decir, la diabetes mellitus es un factor de riesgo para el ictus isquémico, y su influencia se incrementa con la edad (73)

Un meta-análisis en el que se incluyeron los datos de 775.385 pacientes diabéticos, 12500 de los cuales padecieron ictus, estudió las diferencias de riesgo entre hombres y mujeres con diabetes mellitus. Los autores encontraron que la influencia de la diabetes mellitus como factor de riesgo para enfermedad vascular variaba según el género. Como conclusión general, las mujeres con diabetes mellitus presentaban un riesgo relativo de ictus un 27% mayor que los hombres con diabetes mellitus, considerando las variaciones en la situación de otros factores de riesgo(74). Aunque estas diferencias no pueden ser explicadas completamente, sí parece que las mujeres cuando pasan de normoglicemia a una situación de prediabetes, presentan mayor disfunción endotelial, hipertensión más grave y más fenómenos de trombosis que los

hombres(75). Por lo tanto, podría ser que estos cambios influyeran en la peor evolución posterior desde el punto de vista vascular de las mujeres con diabetes mellitus.

Por tanto la diabetes mellitus es un factor de riesgo bien establecido para el ictus y para la enfermedad vascular en general. Esto ocurre en todos los subgrupos etiológicos de ictus. Además, los pacientes con diabetes mellitus asocian con mayor frecuencia otros factores de riesgo de enfermedad vascular, lo que los convierte en un grupo de especial importancia como objetivo de las estrategias de prevención primaria y secundaria.

5.2.4 Dislipemia

Los niveles elevados de colesterol total y/o del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y disminuidos de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) asociado claramente a la enfermedad coronaria. La relación de la dislipemia y el ictus isquémico ha sido menos consistente en los trabajos publicados(76). Esta falta de asociación clara entre la dislipemia y el riesgo de ictus podría deberse a la heterogeneidad del ictus isquémico, en cuya génesis están implicados diversos mecanismos fisiopatológicos. Un metaanálisis que incluyó los datos de 61 estudios prospectivos, halló que el colesterol total se asoció a la mortalidad por cardiopatía isquémica en edades medias y avanzadas; además se observó que por cada unidad (mmol/l) de descenso de colesterol en plasma la mortalidad por cardiopatía isquémica se reducía dependiendo del grupo de edad (77). La mayoría de los estudios epidemiológicos han mostrado una relación inversa entre el riesgo de ictus y el HDL(78–80).

Son los niveles bajos de HDL colesterol los que más consistentemente se han relacionado con la aparición de un primer ictus isquémico y con la recurrencia del mismo. Amarenco y cols. realizaron una revisión sistemática en la que se recogieron los datos aportados por 18 trabajos que analizaban la relación entre HDL colesterol e ictus isquémico, se observó que por cada incremento de 10 mg/dL del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) se podía producir una disminución del riesgo de ictus del 11-15 %(81). Este mismo autor en un subestudio del ensayo SPARCL, observó que solo los niveles bajos de HDL colesterol predecían el riesgo de recurrencia de

ictus(82). En el estudio “Cardiovascular Health Study” (CHS), con 5.201 pacientes mayores de 65 años residentes en Estados Unidos, los niveles altos de HDL colesterol se asociaron a un riesgo de ictus disminuido en hombres, pero no en mujeres(83).

En el año 2006 se publicaron los resultados del estudio SPARCL, en el que se aleatorizaron 4.731 pacientes que habían sufrido un ictus isquémico o accidente isquémico transitorio reciente, a recibir 80 mg de atorvastatina o placebo; los resultados del SPARCL mostraron que el tratamiento con 80 mg de atorvastatina producía una reducción absoluta del riesgo de ictus isquémico de un 2,2% en los pacientes que hubiesen sufrido un ictus isquémico o AIT previo(84). Estos resultados mostraron como el tratamiento con estatinas en pacientes con o sin historia previa de enfermedad vascular o ictus, disminuyen el riesgo de presentar un primer ictus isquémico o un ictus recurrente. Posteriormente, en un meta-análisis realizado por el Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, que comparaba el tratamiento con diversas dosis de estatinas, o de estatina frente a placebo, se encontró que los pacientes tratados con dosis más altas de estatinas frente a dosis más bajas, y en los tratados con estatinas frente a placebo, se producía un descenso en la aparición de cardiopatía isquémica e ictus isquémico, de forma que se estimó que cada reducción de 1.0 mmol/L de LDL-colesterol se relacionaba con una reducción de aproximadamente un 20% en la tasa anual de eventos vasculares(85).

Existe controversia sobre el papel real de los niveles altos de triglicéridos en el riesgo de ictus isquémico. Diversos trabajos han relacionado los niveles elevados de triglicéridos con el riesgo de ictus isquémico. En un estudio publicado por Freiberg y cols., en el que se siguieron de forma prospectiva 13.956 pacientes mayores de 20 años a lo largo de más de 25 años, se observó que los niveles de triglicéridos elevados, aumentaban el riesgo de ictus isquémico, a partir de valores de 89 mg/dL(86). Sin embargo, estos resultados no se han visto reproducidos en todos los trabajos realizados.

Como conclusión, la relación entre dislipemia e ictus isquémico es menos evidente que entre dislipemia y cardiopatía isquémica, o que entre la hipertensión arterial y la diabetes mellitus con el ictus. Aun así los resultados de los estudios publicados avalan que los niveles altos de HDL disminuyen el riesgo de ictus isquémico; y se ha puesto de

manifiesto que la reducción de los niveles de LDL colesterol con el tratamiento con estatinas, igualmente disminuye el riesgo de ictus isquémico.

5.2.5 Tabaquismo

Los estudios publicados en diferentes poblaciones y grupos étnicos han mostrado una asociación directa entre el consumo de tabaco y el riesgo de ictus. Así la importancia del tabaquismo activo queda clara en diversos trabajos(87–91).

De los resultados de diferentes estudios se estima que los fumadores activos presentan un riesgo de 2-4 veces mayor de ictus que los que dejaron de fumar hace más de 10 años o nunca han fumado(92).

Además diversos estudios muestran que el tabaquismo pasivo tiene relación con la mortalidad vascular y el ictus. En un estudio prospectivo de 27.698 no fumadores seguidos durante 16 años de media, la exposición pasiva al tabaco de 20 hora semanales o más se asoció a un incremento del riesgo de ictus de 1.29 en hombres y 1.5 en mujeres frente a aquellos individuos que estaban expuestos menos de 1 hora a la semana(93) Este estudio confirma otros hallazgos previos como los de Bonita y cols. o You y cols encontraron que existía un aumento del riesgo de presentar un ictus entre no-fumadores y exfumadores expuestos de forma pasiva al humo del tabaco en el hogar o en el lugar de trabajo que en los no expuestos, oscilando el odds ratio entre 1.8 y un 2(94,95).

6. Factores Pronósticos en el ictus

Un gran número de factores intervienen en el pronóstico de un ictus agudo. Entre ellos algunos de los más destacados son la edad, la situación previa del paciente, la gravedad del ictus, el mecanismo de producción, la localización de la lesión, las enfermedades asociadas que tiene el paciente o las complicaciones secundarias.

Además algunas intervenciones como la trombolisis o el ingreso en unidades de ictus o la rehabilitación contribuirán a la situación final del paciente(96).

6.1 Gravedad

Es probablemente el factor pronóstico más importante para un ictus agudo(97–99). Los ictus extensos, con clínica grave al inicio tienen peor pronóstico que los de menor tamaño. La gravedad por tanto se puede medir con parámetros clínicos o a través del tamaño del infarto en pruebas de imagen.

Entre los parámetros clínicos la escala de ictus de los institutos nacionales de salud norteamericanos (NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale) es la más extendida y presentan una buena relación con el pronóstico final. Cada punto adicional en la escala reduce las posibilidades de una evolución excelente a los 3 meses en aproximadamente un 17%. En general un NIHSS menor de 6 se relaciona con una buena evolución y por encima de 16 con una alta probabilidad de muerte o discapacidad grave(98).

La validez de la escala varía en función del momento en que se administra al paciente, por ejemplo a las 24 horas un NIHSS mayor de 22 es un buen predictor de mal pronóstico, y a los 7 días el mal pronóstico se predice con un NIHSS mayor de 16(100,101).

La puntuación en la NIHSS, junto con a medida del volumen del infarto por resonancia magnética de difusión (dRM) en las 36 horas posteriores al ictus ha demostrado predecir el pronóstico a 3 meses mejor que cualquiera de los factores individualmente. Además el volumen del infarto medido por RM o por tomografía computarizada (TC) ha demostrado ser un buen predictor del pronóstico a 3 meses junto con la edad y la puntuación en la NIHSS(102–104). Otros estudios no han encontrado que la realización de RM aporte un valor pronóstico para actividades de la vida diaria respecto al NIHSS un año tras el evento(105).

6.2 Edad

La edad tiene un gran impacto negativo en el pronóstico vital y funcional del ictus, tanto del grave como del leve. Tener más de 65 años incrementa las posibilidades de

morir o tener una dependencia grave a los 2 meses tras un ictus(106,107)y la edad de 85 años aparece con frecuencia como un punto de inflexión de mal pronóstico, pero se insiste en la persistencia del beneficio de la rehabilitación(108,109).

6.3 Mecanismo y Localización del ictus

Los ictus de circulación anterior o posterior presentan en general peor pronóstico que los lacunares, los de territorio frontera tienen resultados contradictorios(110,111).

Por subtipos etiológicos los ictus de origen criptogénico tienen a tener un mejor pronóstico(96).

6.4 Comorbilidad y Funcionalidad previa

Existe un gran número de enfermedades que empeoran el pronóstico de un paciente con ictus. Entre ellas destaca la fibrilación auricular, el cáncer la enfermedad coronaria, la demencia, la diabetes, el fallo renal, la leucoaraiosis, la anemia o los estados de malnutrición(96).

Además la situación funcional previa del paciente (medida con diferentes escalas de funcionalidad) y la presencia de depresión postictus o incontinencia al alta son factores relacionados con peores resultados en la rehabilitación a medio plazo. Así, Baztan y colaboradores en 2007 encontraron que en los pacientes que no presentaban dependencia previa al ictus ni discapacidad grave al ingreso (Índice de Barthel ≥ 20), ni semiología depresiva, la posibilidad de obtener resultados favorables al año se duplicaba(108).

6.5 Complicaciones e Intervención

Muchas son las complicaciones que se pueden producir en un paciente que ha sufrido un ictus y van a tener un impacto determinante en la evolución clínica. Entre ellas destacan la neumonía, la necesidad de ventilación mecánica, la insuficiencia

cardiaca y el infarto de miocardio o las infecciones del tracto urinario. Todas ellas tienen un impacto negativo en el pronóstico vital y funcional del paciente con ictus(96).

Entre las complicaciones neurológicas es frecuente la aparición de síndrome confusional agudo, incremento de la presión intracraneal, la transformación hemorrágica y la presencia de edema cerebral. Todas ellas junto con la depresión postictus ya citada son complicaciones neuropsiquiátricas con un impacto negativo en el pronóstico de estos pacientes(96,108,112).

Entre las intervenciones con mejor impacto en el pronóstico funcional del ictus se encuentran la atención del paciente en unidades de ictus o la trombolisis intravenosa con alteplasa en las 4,5 horas posteriores al evento, que han demostrado mejorar el pronóstico a corto y largo plazo(96).

6.6 Biomarcadores

Numerosos biomarcadores han sido investigados como factor pronóstico en el ictus isquémico, entre ellos la adiponectina, la proteína C reactiva, la troponina T , la trombomodulina o los fragmentos de protrombina, sin quedar claro hasta hoy si alguno de ellos añade algún valor pronóstico a las variables clínicas(113). Entre los biomarcadores más estudiados en los últimos años los hallazgos a propósito del ácido úrico (AU) son algo contradictorios, encontrando estudios que asocian los niveles elevados de AU tanto con buen pronóstico como con uno malo(114–116).

7. Escalas de funcionalidad

Como se ha dicho previamente el ictus figura entre las principales causas de mortalidad y discapacidad en nuestro medio(27). En este sentido de cara a poder evaluar la influencia del daño vascular en cada paciente interesa utilizar medidas de funcionalidad los más estandarizadas posibles.

Comentaremos brevemente algunas de las más relevantes por diferentes aspectos.

7.1 Escala de Barthel

Una de las escalas más ampliamente utilizadas en Medicina en general es la escala de dependencia de Barthel. Esta escala trata de evaluar la capacidad funcional en actividades básicas de la vida diaria. Valora las dificultades que tiene la persona en 10 áreas. Cada una de estas áreas a su vez se evalúa de 0 a 10 o a 15 puntos, siendo el resultado total de 0 a 100, siendo 0 una dependencia total y 100 independencia completa. Las áreas evaluadas son: alimentación, baño, aseo personal, vestirse, control de esfínteres anal y vesical, manejo del inodoro, desplazamiento silla/cama, deambulaci3n, subir y bajar escaleras.(117)

Es una escala 3til en la valoraci3n a largo plazo y en la evoluci3n funcional del paciente con ictus. Por la amplia difusi3n y experiencia de uso se trata de un herramienta v3lida, fiable capaz de detectar cambios, f3cil de interpretar y con buena relaci3n con escalas similares(118,119).

La siguiente tabla permite considerar el grado de discapacidad posible seg3n la escala original.

0-20 puntos	21-60 puntos	61-90 puntos	91-99	100
Dependencia total	Dependencia severa	Dependencia moderada	Dependencia escasa	Independencia

TABLA 5. ESCALA DE BARTHEL

En las formas originales la informaci3n era recogida por el cuidador principal, pero tambi3n se ha administrado al paciente con buenos resultados.

Como limitaci3n se considera que tienen ciertas dificultades en detectar variaciones funcionales en los niveles altos presentando efecto techo, as3 como en los niveles bajos (efecto suelo)(120)

7.2 Medida de Independencia Funcional + Medida de Evaluación Funcional (FIM+FAM)

Se trata de una escala muy extendida en neurorrehabilitación que, por la forma en la que asigna las puntuaciones, ayuda a marcar el grado de discapacidad de forma muy sensible a los cambios. La FIM consta de 18 ítems, 13 motores y 5 cognitivos y la FAM se desarrolló como un complemento que aporta otros 12 ítems que hacen más referencia a las funciones cognitivas y psicosociales.

Cada ítem se evalúa en 7 niveles de 1 a 7 de manera que la puntuación total es de 126+84 que indican la máxima independencia

FIM	FAM
Autocuidado	1 Tragar
1 Alimentación	
2 Arreglo personal	2 Viajes en coche
3 Baño	
4 Vestido hemicuerpo superior	3 Movilidad en la comunidad
5 Vestido hemicuerpo inferior	
6 Aseo perineal	4 Lectura
Control de Esfínteres	
7 Control de la vejiga	5 Escritura
8 Control del intestino	
Movilidad	6 Habla inteligible
9 Traslado de la cama a la silla o silla de ruedas	
10 Traslado en el baño	7 Estatus emocional
11 Traslado en la ducha o bañera	
Ambulación	8 Adaptación a las limitaciones
12 Caminar/desplazarse en silla de ruedas	
13 Subir/bajar escaleras	9 Empleabilidad (referente al ocio)
Comunicación	
14 Compresión	10 Orientación
15 Expresión	
Conocimiento social	11 Atención
16 Interacción social	
17 Solución de problemas	12 Consciencia de seguridad
18 Memoria	

TABLA 6. ESCALA FIM+FAM

Los 13 primeros ítems se correlacionan bastante con los recogidos por Barthel. La escala FIM nos da un índice de la ayuda que el paciente necesita para realizar cada una de las actividades nombradas. Se considera que una persona va a obtener 7 o 6 puntos si es independiente pero diferenciando el grado de dificultad que le supone, así 7 es totalmente independiente y 6 tiene lo que se llama independencia modificada. Las puntuaciones 5, 4 y 3 se consideran niveles de “dependencia modificada” donde el paciente necesita asistencia, ya sea supervisión (5 puntos), ayuda leve (75 % de independencia, 4 puntos) o moderada (50% de independencia, 3 puntos). Las puntuaciones 2 y 1 nos mostrarían una dependencia total de paciente ya sea asistencia máxima (un 25% de independencia) o asistencia total (menos de un 25% de independencia). La dificultad en esta escala está en marcar los límites entre lo leve, moderado y grave, además de que requiere un tiempo de administración y una experiencia de uso más amplia que en otras escalas previas(120).

7.3 Índice de Katz

Se trata de un índice centrado en las actividades básicas de la vida diaria, como por ejemplo el Barthel. Inicialmente se desarrolló como una herramienta dirigida a los pacientes que habían sufrido una fractura de cadera en un hospital geriátrico, por lo que se trata de una herramienta muy orientada a este tipo de población.(121).

En el caso de esta escala se analizan 6 aspectos, y no 10 como en la escala de Barthel, y de nuevo se trata de aspectos centrados en: Bañarse, Vestirse, Ir al servicio, Desplazarse, continencia y alimentarse.

Además de la valoración de la dependencia en cada una de estas actividades el índice de Katz aporta una evaluación jerárquica en la que se contempla en cuántas y en cuáles de las actividades es el paciente dependiente o independiente.

- | | |
|---------|--|
| A. | Independiente: alimentación, continencia, movilidad, uso de retrete, bañarse y vestirse. |
| B. | Independiente: todas estas funciones excepto una. |
| C. | Independiente: todas salvo bañarse solo y una más. |
| D. | Independiente: todas salvo bañarse, vestirse y una más. |
| E. | Independiente: todas salvo bañarse, vestirse, uso del retrete y una más. |
| F. | Independiente: todas salvo bañarse, vestirse, uso del retrete, movilidad y una más. |
| G. | Dependiente para las seis funciones básicas. |
| Otros.- | Dependientes dos o más funciones, pero no clasificable en los grupos C a F |

FIGURA 4. ÍNDICE DE KATZ (118)

La evaluación se realiza a través de una entrevista al paciente o al cuidador principal dependiendo del estado cognitivo del paciente, y se interroga sobre cada una de las actividades en las últimas 2 semanas(122).

La principal crítica a las valoraciones de esta escala es que sobreestima a pacientes con grados más leves, no siendo lo suficientemente sensible(120)

7.4 Escala de Rankin Modificada

Entre las herramientas que nos permiten medir el estado funcional tras un ictus la más aplicada es la Escala de Rankin (1957). La Escala Rankin permite evaluar el estado de funcionalidad del paciente y se trata de una escala sencilla y ampliamente difundida que clasifica a los pacientes en 7 niveles(123,124).

Se trata de una herramienta de uso fácil, con corto tiempo de administración y ha mostrado su validez y buena correlación con otras escalas, como la de Barthel. En estudios clínicos tiene menor sensibilidad al cambio en la situación del sujeto a corto-medio plazo (125). Por otro lado su uso está cada vez más establecido en ensayos clínicos de ictus y se han desarrollado programas multimedia de entrenamiento específicos en esta escala, para mejorar la fiabilidad interobservador.(126)

ESCALA DE RANKIN MODIFICADA (Adaptado de <http://www.ictussen.org/>)

Nivel		Descripción
0	Sin síntomas	
1	Sin discapacidad importante	Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.
2	Discapacidad leve	Incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.
3	Discapacidad moderada	Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma (p. ej. necesitando alguna ayuda).
4	Discapacidad Moderadamente severa	Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidad de atención continua (p. ej. incapaz para atender sus necesidades personales sin asistencia).
5	Discapacidad severa	Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.
6	Muerte	

TABLA 7. ESCALA DE RANKIN MODIFICADA

8. Ácido úrico y enfermedad vascular

El ácido úrico (AU) es el producto final del metabolismo de los ácidos nucleicos. La elevación en sangre del AU se ha relacionado clásicamente con la gota, que es una enfermedad más frecuente en varones, y que se debe al precipitado de cristales de AU en las articulaciones y en otros tejidos(127).

En los últimos años se ha relacionado la gota con la enfermedad cardiovascular basándose, sobre todo en datos epidemiológicos(128–130). Por otro lado múltiples estudios han relacionado la hiperuricemia con factores de riesgo de enfermedad vascular como la hipertensión, el síndrome metabólico, la enfermedad cardio y cerebrovascular, la demencia vascular o problemas renales(131–133).

Sin embargo existen datos contradictorios del AU como factor de riesgo independiente de enfermedad vascular(134–136).

8.1 Metabolismo

El AU ($C_5H_4N_4O_3$) es un compuesto orgánico heterocíclico con un peso molecular de 168 Daltons. Es el producto final del metabolismo de las purinas (adenina y guanina) en humanos, y es excretado por vía renal(137).

En un primer paso el adenosin monofosfato (AMP) es transformado en inosina por dos mecanismos posibles. Por desaminación se puede eliminar un grupo amino formando inosin monofosfato (IMP) que tras una desfosforilación por nucleotidasa forma inosina. La otra alternativa es eliminar en primer lugar el grupo fosfato, a través de la nucleotidasa, produciendo adenosina, para luego por desaminación producir inosina.

La Guanina monofosfato (GMP) se transforma en guanosina por acción de la nucleotidasa.

La inosina y la guanosina se transforman posteriormente en hipoxantina y guanina respectivamente por la fosforilasa de nucleósidos de purinas.

La hipoxantina se oxida a través de la hipoxantin-oxidasa para formar Xantina y la guanina forma igualmente Xantina a través de la desaminasa de guanina.

La xantina es entonces oxidada una última vez por la Xantin-oxidasa, dando lugar al producto final del metabolismo de las purinas, el AU.

A pH fisiológico el AU se comporta como un ácido débil. En sangre existe principalmente en su forma de sal (urato), que cuando aumenta mucho sus concentraciones sufre procesos de cristalización.

Los valores de referencia normales de concentraciones de AU en sangre son 1.5-6 mg/dl en mujeres y de 2.5-7mg/dl en hombres. El AU es relativamente poco soluble en sangre, con un límite de solubilidad en torno a 6.8mg/dl, de manera que cuando se superan estas concentraciones se forman cristales de Urato de Monosodio (UMS). Estos cristales estarían implicados en la inflamación típica de la gota y podrían tener un papel patológico en el daño vascular secundario a la hiperuricemia(134,136).

Los humanos no disponemos de la enzima uricasa, de la que sí disponen otras especies, así que la mayor parte del AU producido diariamente debe ser eliminado por vía renal. La hiperuricemia tiene efectos deletéreos en múltiples órganos, así los ratones con mutaciones que elevan las concentraciones de AU en sangre fallecen antes de las 4 semanas de vida(138).

Desde el punto de vista evolutivo los primates sufrieron la inactivación de la uricasa en estadios iniciales de la diferenciación de los homínidos(139), así que se interpreta que debe aportar algún beneficio en el control de la presión arterial en determinadas circunstancias, o secundariamente a sus propiedades antioxidantes(114,139–142).

8.2 Hiperuricemia

Se considera hiperuricemia cuando las concentraciones de ácido son superiores a 7mg/dl en hombres o a 6mg/dl en mujeres. La vía normal de eliminación del AU en humanos es la urinaria, así que las situaciones en las que la función renal se ve alterada pueden provocar hiperuricemia. Un caso especial son los pacientes afectados de linfoma o leucemia que reciben quimioterápicos que aumentan el metabolismo de los ácidos nucleicos, pudiendo llegar a obstruir los túbulos renales en lo que se conoce como síndrome de lisis tumoral(143).

Algunos déficits enzimáticos como el de Hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HGFRT) en el síndrome de Lesch-Nyhan provocan niveles elevados de AU, que acumulado desde la infancia produce gota, disfunción renal y retraso mental con automutilaciones, el cuadro típico de esta enfermedad. En la enfermedad de Von Gierke por otro lado es el déficit de Glucosa 6 fosfatasa el que conduce al acúmulo de AU(137).

Las dietas ricas en purinas o en fructosa, así como la exposición a plomo pueden asimismo ser causa de hiperuricemia por aumento de la producción(144).

9. Mecanismos patogénicos del Ácido Úrico

Si la relación del AU con el daño vascular es una relación directa o si se trata de un marcador indirecto de actividad de otras sustancias en un tema en discusión. Esta relación con el daño vascular sería consecuencia de un efecto proinflamatorio que se pone en oposición al papel antioxidante del AU en el organismo.

El AU está considerado un antioxidante endógeno, como tal disminuye los niveles de superóxido en el organismo y por tanto debería tener un papel protector ante el daño vascular. Por otro lado el AU media en la producción de radicales aminocarbonil, que tienen un papel pro-oxidante en varias moléculas como en las lipoproteínas de baja densidad del colesterol (LDLc)(145). En este sentido el AU tiene un papel antioxidante en presencia de LDLc en condiciones basales, pasando a comportarse como prooxidante ante moléculas de LDLc con niveles de oxidación bajos.

El AU también juega un papel en la modulación de los niveles de óxido nítrico (ON) en la sangre. EL ON juega un papel fundamental en la relajación de la pared vascular(127), y el AU convierte el ON en moléculas como el glutatión, reduciendo la biodisponibilidad del ON.

Algunos estudios muestran que el AU juega un papel en la proliferación de las células musculares lisas de la pared vascular a través de las proteínas kinasas activadoras de mitógenos (MAPKs)(146). En el endotelio vascular y en las células musculares el AU incrementa la producción de proteína C reactiva, contribuyendo a una acción proinflamatoria y aterogénica(147). Todas estas acciones junto con la estimulación sobre el eje renina-angiotensina y la inhibición de la óxido nítrico sintasa renal, contribuyen a la generación de hipertensión arterial y daño renovascular por disfunción endotelial(148).

De la misma manera disminuciones en los niveles de AU se han relacionados con mejoras en la disfunción endotelial, la capacidad de vasodilatación y el flujo sanguíneo(149,150).

9.1 Cristales de ácido úrico

Así como la relación del AU soluble en sangre con el daño vascular es algo controvertida, la relación de los cristales de urato con la inflamación y disfunción vascular está bien establecida(127). Los cristales de urato monosódico (UMS) se relacionaron en primer lugar con los procesos inflamatorios de la artritis gotosa(151). Posteriormente se ha relacionado al UMS con señales de alarma de muerte celular(152), que activan la respuesta inmune del organismo. Esta respuesta inmune mediada por UMS no está plenamente explicada, pero se cree que las interleucinas 1β y 18 juegan un papel crítico(153).

La relación de una estructura insoluble como los cristales de UMS con reacciones inflamatorias a nivel molecular podría ser secundaria a alteraciones iónicas inducidas por el UMS, especialmente en los flujos de potasio. Otra segunda hipótesis es que esta reacción sea mediada a través de la creación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y una tercera posibilidad es a través de desestabilización de lisosomas secundarias a la dificultad de fagocitar una molécula grande, como los cristales de UMS(127).

Por último el AU también parece tener un papel incrementando la adhesividad de las plaquetas(154), lo que sumado a los procesos anteriormente descritos dependientes del AU soluble o los cristales de UMS justifican un papel del AU en diferentes estadios de la inflamación y la enfermedad vascular.

9.2 Hipertensión

La hiperuricemia ha sido probada como factor de riesgo independiente de hipertensión en algunos estudios. Otros sin embargo sugieren que la hiperuricemia es consecuencia de una hipertensión previa. En cualquier caso la prevalencia mundial de hipertensión y de hiperuricemia se están elevando en la población de forma correlacionada(155,156).

Los niveles elevados de AU en sangre se correlacionan con la hipertensión diastólica de forma directa. Esta relación varía con la edad, siendo menos marcada en los ancianos. Además la hiperuricemia está relacionada con la microalbuminuria y la

disfunción renal, por daño vascular e intersticial, siendo posible la inducción de hipertensión dependiente de disfunción renal. Este cambio en relación a la edad podría ser secundario al menor papel del daño renal en la hipertensión del anciano y la mayor relación con la distensibilidad arterial(137,157–159).

9.3 Síndrome Metabólico

El síndrome metabólico es un conjunto de síndromes caracterizado por: obesidad abdominal, dislipemia aterogénica, elevación de la tensión arterial, resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa y estados protrombóticos o proinflamatorios(160). Para su diagnóstico se utilizan criterios de perímetro abdominal, niveles de triglicéridos y colesterol HDL en sangre, tensión arterial y glucemia en ayunas(160). Las personas que reúnen estos criterios tienen un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular, y la hiperuricemia se ha mostrado como un factor asociado al desarrollo de síndrome metabólico. El mecanismo por el que el AU puede contribuir al desarrollo de este síndrome está poco claro, pero se ha atribuido a una posible relación inhibición de la Óxido nítrico sintetasa(161).

9.4 Enfermedad Coronaria

La hiperuricemia está considerada un factor de riesgo independiente para la cardiopatía isquémica, incrementando la mortalidad especialmente en mujeres. Se calcula que por cada mg/dl de incremento en las concentraciones de AU la mortalidad se incrementa en un 12% aproximadamente(162). El mecanismo fisiopatológico por el que se produce este aumento no está bien definido y de igual manera en otros estudios no se ha podido replicar este incremento del riesgo(163,164).

9.5 Enfermedades neurodegenerativas

La relación mejor estudiada del AU con enfermedades neurodegenerativas es la de los pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP). Varios estudios han confirmado que

los pacientes con EP presentan niveles medios de AU más bajos que controles sanos comparables. Además se ha demostrado una relación inversa entre los niveles de AU y la duración de la enfermedad en estos pacientes. Esta relación ha conseguido encontrar un menor riesgo de desarrollar Parkinson en pacientes con hiperuricemia. Fisiopatológicamente se atribuye esta relación inversa al efecto antioxidante del AU y su papel como protector ante el estrés oxidativo(165–168).

Menos abundantes son los estudios que muestran una relación inversa de los niveles de AU con la Enfermedad de Huntington. Los hallazgos en este caso muestran una relación de niveles elevados de AU con una progresión más lenta de los síntomas motores, no habiéndose detectado esta relación en síntomas cognitivos y conductuales(169).

10. El Ácido Úrico en el Ictus

Los niveles de AU en plasma están relacionados con muchos de los factores de riesgo clásicos de ictus, como la hipertensión arterial. Establecer si la relación de la uricemia y el ictus está mediada por estos factores de riesgo o es una relación directa ha sido y es un importante motivo de controversia. En este sentido se han analizado dos cuestiones principalmente. Por un lado se ha analizado la posible relación de los niveles de AU en sangre con un mayor riesgo de sufrir un ictus isquémico. Por otro lado se ha estudiado si las propiedades como agente antioxidante del AU podrían tener un efecto protector en la fase aguda del ictus.

10.1 El ácido úrico como factor de riesgo de ictus isquémico

Dada la implicación del AU en la enfermedad cardiovascular y los factores de riesgo asociadas a la misma, y a su vez de estos con el ictus isquémico, la relación de la hiperuricemia con el ictus isquémico ha sido estudiada en múltiples investigaciones en

los últimos años. Al menos dos revisiones sistemáticas con metaanálisis de estudios prospectivos de 2009(156) y posteriormente de 2014(170) concluyen que la hiperuricemia puede incrementar modestamente la incidencia de ictus en la población general (riesgo relativo 1.33 intervalo de confianza 1.11-1.58). Tras ajustar por otros factores de riesgo el efecto de los niveles de AU es persistente.

Además en un estudio de 2014 se demuestra relación de la hiperuricemia con riesgo aumentado de ictus isquémico en pacientes con fibrilación auricular, plateando la hiperuricemia como factor a tener en cuenta en la elección de prevención secundaria en estos pacientes(171).

10.2 El ácido úrico como factor pronóstico en el ictus isquémico agudo

El AU ha demostrado ser por tanto un factor de riesgo moderado de ictus en la población general. Por otro lado, el AU es el principal antioxidante endógeno en plasma, en donde contribuye hasta en dos tercios de la capacidad de control sobre los radicales libres(172), y por tanto podría jugar un papel protector ante determinadas enfermedades vasculares(173) como el ictus. Como ya se ha dicho previamente el estrés oxidativo y la liberación de radicales libres juegan un papel fundamental en la fisiopatología del ictus agudo(19).

En modelos animales las concentraciones de AU se incrementan significativamente durante el ictus isquémico, pudiendo persistir esta elevación hasta 48 horas(174). Además en modelos en ratas la administración de AU exógeno ha demostrado contribuir a un menor crecimiento del infarto y a un mejor pronóstico(175) en el ictus agudo.

Los resultados clínicos en humanos son sin embargo contradictorios. Algunos estudios han demostrado una buena relación de niveles elevados de AU en pacientes ingresados por ictus con mejor pronóstico funcional(114,176). Sin embargo en estudios planteados en términos similares estos resultados no se han replicado o incluso se ha

encontrado una asociación entre niveles elevados de AU y mal pronóstico del ictus isquémico(116,177,178).

A la vista de estos resultados algunos estudios han intentado valorar el comportamiento de los niveles de AU en suero en la fase inicial tras un ictus isquémico, encontrando patrones de elevación relacionados con el volumen del infarto y con el tiempo de evolución, e interpretando estos resultados como una relación de los niveles de AU como marcador del volumen de tejido infartado más que como un factor pronóstico independiente(179,180).

Por otro lado se ha valorado el efecto terapéutico del AU como antioxidante en la fase aguda del ictus, y un posible efecto sinérgico con el activador tisular del plasminógeno (rTPA, Alteplase). En un primer paso se demostró que los pacientes con niveles elevados de AU que eran tratados con terapias de reperfusión tenían un mejor pronóstico funcional. Estos resultados se unen a que los resultados iniciales han sido positivos en estudios de laboratorio(175) y esto ha llevado a ampliar a investigación a humanos. En un estudio en fase III publicado en 2014 se concluye que añadir AU al tratamiento trombolítico no aumenta el porcentaje de resultados excelentes (resultado en la escala de Rankin modificada 0-1) pero no supone ningún riesgo de seguridad, proponiéndose la ampliación del estudio para aumentar la potencia en búsqueda de resultados positivos(181).

La actividad efectiva del AU en el ictus isquémico es por tanto un tema de investigación con resultados contradictorios en los últimos años. Por un lado su importancia como marcador de riesgo vascular, y por otro su posible valor pronóstico en la fase aguda del ictus hacen de este producto endógeno una molécula de interés, y una posible diana terapéutica.

JUSTIFICACIÓN

Dada la importancia poblacional de una enfermedad como el ictus isquémico, la identificación de factores de riesgo modificables tiene un interés capital de cara a la prevención primaria de estos eventos.

El AU se presenta a día de hoy como un elemento de controversia en el ictus isquémico, planteándose a la vez su importancia como posible factor de riesgo independiente (parece demostrado para otras enfermedades que implican el sistema cardiovascular) y un posible efecto protector gracias a su acción antioxidante.

Todos estos elementos justifican un estudio más profundo de la influencia clínica del AU en los pacientes con ictus, de cara a orientar futuros estudio y decidir posibles estrategias terapéuticas.

OBJETIVOS

Principal:

- Analizar si los niveles elevados de AU en suero se asocian a mejoría en el pronóstico funcional al alta en pacientes con ictus isquémico agudo.

Secundarios:

- Analizar si los niveles de AU en suero varían de forma significativa entre el subtipo etiológico cardioembólico y los subtipos aterotrombótico y lacunar.
- Analizar si los niveles elevados de AU en suero se asocian a diferencias en el pronóstico en función del subtipo etiológico de ictus.
- Explorar la relación de diferentes variables clínicas y analíticas en el momento del ingreso con el pronóstico funcional del ictus isquémico al alta.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se recogieron de forma prospectiva datos epidemiológicos y clínicos de un total de 600 pacientes que ingresaron de manera consecutiva por ictus en el Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín a cargo del Servicio de Neurología entre el 1 enero de 2009 y el 30 de junio de 2010. El Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín es un hospital de 3º nivel que atiende a un volumen poblacional de aproximadamente **350.000** habitantes del área norte de la isla de Gran Canaria y la isla de Lanzarote.

Se excluyeron los infartos hemorrágicos y aquellos pacientes que recibieron tratamiento trombolítico.

Los pacientes ingresaron en este Servicio antes de transcurridas 72 horas tras el evento clínico principal. Las variables demográficas y las características de base de los pacientes, los tratamientos administrados y los parámetros clínicos fueron recogidas de manera prospectiva por los miembros de este Servicio de Neurología.

Los parámetros analíticos se obtuvieron mediante analíticas rutinarias extraídas antes de las 24 horas tras el ingreso hospitalario. Las pruebas de imagen y otros estudios complementarios necesarios para investigar la etiología del infarto se realizaron a lo largo del ingreso hospitalario del paciente, previo al alta.

El pronóstico clínico se midió en el momento del alta mediante la escala de Rankin modificada, que ha sido validada y es una de las principales herramientas en la medida del pronóstico del ictus actualmente(182–184).

El resto de variables recogidas en el estudio fueron descritas como sigue:

1. Variables:

Se recogieron variables sociodemográficas básicas, analíticas y clínicas.

Sociodemográficas:

- **IDD:** Numero de historia clínica del paciente
- **GENERO:** Hombre o mujer
- **EDAD:** Edad del paciente en el momento del ingreso.

Analíticas:

- **CREATININA:** Niveles de creatinina en sangre extraída el primer día de ingreso en ayunas, y medido en miligramos por decilitro.
- **LEUCOS:** Leucocitos en sangre extraída el primer día de ingreso en ayunas medidos en unidades por decilitro.
- **HB:** Hemoglobina en sangre extraída el primer día de ingreso en ayunas, medida en miligramos por decilitro.
- **PLAQUETAS:** Plaquetas en sangre extraída el primer día de ingreso en ayunas, medidas en unidades por decilitro.
- **VSG:** Velocidad de sedimentación globular en sangre extraída el primer día de ingreso en ayunas, medida en milímetros en la 1º hora.
- **COLESTEROL TOTAL:** Niveles de colesterol total en sangre extraída el primer día de ingreso en ayunas, medidos en miligramos por decilitro.
- **NA:** Niveles de sodio en sangre extraída el primer día de ingreso en ayunas, medido en miligramos por decilitro.
- **LDL:** Niveles de colesterol LDL en sangre extraída el primer día de ingreso en ayunas, medidos en miligramos por decilitro.
- **HDL:** Niveles de colesterol HDL en sangre extraída el primer día de ingreso en ayunas, medidos en miligramos por decilitro.
- **TRIGLICÉRIDOS:** Niveles de triglicéridos en sangre extraída el primer día de ingreso en ayunas, medidos en miligramos por decilitro.

- **HOMOCISTEÍNA:** Niveles de homocisteína en sangre extraída el primer día de ingreso en ayunas, medida en miligramos por decilitro.
- **URATO:** Niveles de AU en sangre extraída el primer día de ingreso en ayunas, y medido en miligramos por decilitro. Los niveles de AU en suero se midieron en mg/dl según el sistema estandarizado en el laboratorio del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, mediante un test colorimétrico enzimático en un equipo *Cobas 8000 de Roche Diagnostics*, en analítica realizada a las 12-24 horas del ingreso hospitalario.

Clínicas:

- **DM:** El paciente era o no diabético en el momento del ingreso. Se definió como diabético a un paciente si tomaba antidiabéticos orales o insulina, o bien el paciente refería ser diabético.
- **DLP:** El paciente era o no dislipémico en el momento del ingreso. Se definió como dislipémico a un paciente si tomaba fármacos para controlar los niveles de colesterol en sangre o si refería tener problemas con el control de los niveles de colesterol.
- **ESTATINAS:** El paciente tomaba o no tomaba estatinas en el momento del ingreso.
- **TABAQUISMO:** El paciente era fumador en el momento del ingreso. Se dividió a los pacientes entre fumadores, no fumadores y exfumadores de más de un año de evolución.
- **FA_PREVIA:** El paciente tenía o no tenía diagnosticada una fibrilación auricular en el momento del ingreso.
- **C_ISQ_PREVIA:** El paciente había sufrido o no un episodio de cardiopatía isquémica en el momento del ingreso.
- **ICC_PREVIA:** El paciente había sido diagnosticado o no de insuficiencia cardíaca congestiva antes del ingreso.
- **ARTERIO_PERIFÉRICA_PREVIA:** El paciente había sido diagnosticado o no de arteriopatía periférica antes del ingreso.

- **ICTUS_PREVIO:** El paciente había sufrido un ictus antes del ingreso actual.
- **FECHA_ICTUS_PREVIO:** Tiempo transcurrido desde el ictus previo del paciente, dividido como:
 - Menos de un mes
 - De uno a 3 meses
 - De 3 meses a 1 año
 - De 1 a 5 años
 - Más de 5 años
- **CARDIOPATÍA_EMBOLÍGENA:** El paciente había sido diagnosticado de una cardiopatía embolígena diferente a la fibrilación auricular en el momento del ingreso. Se incluyeron como cardiopatías embolígenas: Infarto agudo de miocardio (< 4 semanas), Miocardiopatía dilatada, Estenosis mitral con o sin FA, Prótesis valvular mecánica, Enfermedad del seno, Trombo ventricular izquierdo, Segmento ventricular izquierdo acinético, Endocarditis infecciosa, Endocarditis marántica y el Mixoma auricular.
- **ENFERMEDAD_RENAL_CRÓNICA:** El paciente había sido diagnosticado de enfermedad renal crónica en el momento del ingreso.
- **AAS_PREVIO:** El paciente tomaba ácido acetil salicílico (AAS) en el momento del ingreso.
- **CLOPIDOGREL_PREVIO:** El paciente tomaba clopidogrel en el momento del ingreso.
- **TRIFLUSAL_PREVIO:** El paciente tomaba triflusal en el momento del ingreso.
- **ANTICOAGULACIÓN_PREVIA:** El paciente tomaba acenocumarol en el momento del ingreso.
- **OTRO_ANTITROMBÓTICO_PREVIO:** El paciente tomaba en el momento del ingreso algún antitrombótico diferente a AAS, Clopidogrel o triflusal.
- **AIT:** El ingresa por un accidente isquémico transitorio.

- **ICTUS_ESTABLECIDO:** El paciente ingresa por un ictus isquémico establecido.
- **ATEROTROMBÓTICO:** El origen del ictus del paciente es aterotrombótico según criterios TOAST.
- **CARDIOEMBÓLICO:** El origen del ictus del paciente es cardioembólico según criterios TOAST.
- **LACUNAR:** El origen del ictus del paciente es lacunar según criterios TOAST.
- **INFRECUENTE:** El origen del ictus del paciente es inhabitual según criterios TOAST.
- **INDETERMINADO:** El origen del ictus del paciente es indeterminado según criterios TOAST.
- **TOASTm:** Clasificación del subtipo etiológico del paciente según criterios TOAST. Dividido como: Ateromatoso, Cardioembólico, Lacunar, Inhabitual, de origen indeterminado o criptogenético.
- **NIH:** Se definió la gravedad clínica del ictus a través de la escala NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) que evalúa la gravedad del ictus entre 0 y 42 puntos siendo 0 de menor y 42 de máxima gravedad.
- **RANKIN:** Se evaluó el pronóstico como grado funcional al alta mediante la Escala de Rankin Modificada (mRS) que evalúa de 0 a 6, siendo 0 paciente asintomático y 6 paciente fallecido.
- **NO_DUPLEX:** Se realizó o no se realizó ecografía doppler de troncos supra-aórticos (Duplex) durante el ingreso.
- **DUPLEX_NORMAL:** El duplex fue informado como normal en el paciente.
- **HIPERPLASIA_INTIMAL:** El dúplex fue informado como hiperplasia intimal.
- **ATEROMATOSIS_SIN_ESTENOSIS:** El dúplex fue informado como ateromatosis sin estenosis arterial significativa.
- **ESTENOSIS_MENOR_50:** El dúplex fue informado como estenosis de carótida interna menor del 50%.

- **ESTENOSIS_MAYOR_50:** El dúplex fue informado como estenosis de carótida interna mayor del 50%.
- **OCLUSIÓN:** El dúplex fue informado como oclusión de arteria carótida interna.
- **DISECCIÓN:** El dúplex fue informado como disección de arteria carótida interna.
- **FA_DEBUT:** El paciente es diagnosticado de fibrilación auricular durante el ingreso.
- **ALTA:** Destino del paciente al alta, definido como alta a domicilio, alta a centro concertado (hospital de segundo nivel que dispone de rehabilitación) o exitus.
- **PRONOSTRANKIN:** Escala de Rankin reclasificada como Buen pronóstico (Rankin 0-2) o mal pronóstico (Rankin 3-6)

2. Análisis de datos:

Se analizó la relación existente entre los niveles de AU en sangre con cada una de las variables obtenidas en la muestra para explorar posibles relaciones significativas que pudieran alterar los resultados.

Posteriormente se analizaron las relaciones de cada una de las variables con el pronóstico funcional al alta medido en la escala de Rankin modificada (mRS).

Con los resultados obtenidos se realizaron análisis multivariantes que incluyeron las variables que mostraron relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con las variables de estudio (niveles de AU y puntuación en la mRS).

Análisis univariante. Para diversas clasificaciones consideradas (RANKIN, terciles de AU, origen del ictus), las variables categóricas se resumieron en frecuencias y porcentajes y las numéricas en medias y desviaciones estándar (SD) o en medianas y rangos intercuartílicos (IQR) según se diesen o no los supuestos de normalidad. Los porcentajes se compararon con el test de la Chi², las medias, según procediera, con el t-

test o F-test y las medianas, según procediera, con el test de Wilcoxon o el test de Kruskal-Wallis.

Análisis multivariantes. Para el AU y el RANKIN se realizaron sendos análisis multivariantes. Aquellas variables que mostraron asociación significativa con los endpoints (AU categorizado en terciles y RANKIN categorizado según fuese o no superior a dos), fueron introducidas en un análisis lineal multidimensional. Se realizó una selección de variables mediante el método del mejor subconjunto de variables utilizando el algoritmo de enumeración completa(185) (Morgan y Tatar, 1972) y el criterio de información bayesiano (BIC). Para las variables numéricas seleccionadas se exploraron sus posibles efectos no lineales utilizando los modelos aditivos (186). Tales efectos no lineales se estimaron mediante splines cúbicos obtenidos por la penalización de los mínimos cuadrados.

Modelos aditivos multivariantes. Considérese un conjunto de datos de la forma: $\{(X_1, \dots, X_p; Y_i) : i = 1, \dots, n\}$. Aquí, Y_i es la variable de respuesta (en este trabajo, AU y RANKIN), $X_1, \dots, X_p$ son las variables predictivas y n el tamaño muestral. El modelo aditivo para el valor esperado de la variable de respuesta $E[Y_i]$ tiene la forma:

$$E[Y_i] = \mu + \sum_{j=1}^p s_j(X_j)$$

Las funciones $s_j(x)$ se estiman no paramétricamente. Para su estimación hemos utilizado los correspondientes los mínimos cuadrados penalizados, que como es bien sabido, conducen a que tales funciones sean splines cúbicos. Los grados efectivos de libertad (EDF) se determinaron mediante un procedimiento de validación cruzada. En aquellos casos en los que los EDF sean igual a uno, la función es lineal ($s_j(x) = \beta_j \cdot x$).

Un contraste de hipótesis se consideró estadísticamente significativo, cuando el correspondiente p-valor fue inferior a 0.05. Los datos se analizaron utilizando el paquete R, versión 3.1.0 (187)

RESULTADOS

1. Descripción de la muestra

En total se recogieron datos de 600 pacientes consecutivos ingresados por un ictus isquémico en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín entre el 1 de enero de 2009 y el 30 de junio de 2010.

La edad media de los pacientes en el momento del ingreso fue 68 años (desviación estándar sd 12.9). El 55.2% (331) de los pacientes fueron hombres y el 69.8% (419) habían sido diagnosticados de hipertensión. La distribución de otros factores de riesgo vascular se describe en la tabla 8.

FACTOR DE RIESGO	EXPOSICIÓN
Diabetes Mellitus	222 (37%)
Dislipemia	219 (36.5%)
Fumador activo	153 (25.5%)
Fibrilación Auricular	74 (20.9%)
Hipertensión arterial	419 (69.8%)
Enfermedad renal crónica	19 (3.2%)

TABLA 8. DISTRIBUCIÓN DE FACTORES DE RIESGO VASCULAR EN LA MUESTRA TOTAL. ENTRE PARÉNTESIS EL PORCENTAJE DEL TOTAL.

A todos los pacientes recogidos en el estudio se les realizó en la mañana siguiente al ingreso (como máximo 72 horas tras el inicio de la clínica) una analítica de sangre en la que se recogieron parámetros bioquímicos y de hemograma. La concentración media

de AU fue de 5.22 mg/dl (sd 1.53), la concentración media de creatinina fue de 0.82mg/dl (rango intercuartílico IQR 0.7;0.98)y la media de concentración de leucocitos en sangre fue de 7600 unidades/dl (IQR 6300;9300) El resto de variables analíticas relevantes recogidas se distribuyeron como se describe en la tabla 9.

Parámetro	Valor (unidades)	Desviación estándar (sd) o Rango intercuartílico (IQR)
Ácido úrico	5.22 (mg/dl)	1.53 sd
Creatinina	0.82 (mg/dl)	0.7;0.98 IQR
Colesterol Total	177 (mg/dl)	43 sd
Colesterol LDL	107 (mg/dl)	38 sd
Colesterol HDL	42 (mg/dl)	35;50 IQR
Triglicéridos	118 (mg/dl)	94;158 IQR
Homocisteína	13.4 (mg/dl)	10.7;16.9 IQR
Hemoglobina	14.1 (g/dl)	12.8;15.1 IQR
Leucocitos x 10³	7.6 (unidades/dl)	6.3;9.3 IQR
Plaquetas x 10³	245 (u/dl)	214;301 IQR
VSG	24 (mm/h)	14;38 IQR
Sodio	140 (mg/dl)	134;142 IQR

TABLA 9. DISTRIBUCIÓN DE VARIABLES ANALÍTICAS EN LA POBLACIÓN TOTAL. VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR (VSG)

En cuanto a antecedentes de enfermedad cerebrovascular, un 14,5% de nuestros pacientes (87) habían sufrido un ictus previo. En el 22,5% (135) se detectó cardiomegalia en la radiografía de tórax.

Todos los pacientes fueron estudiados mediante eco doppler de troncos supra aórticos detectándose estenosis carotídea mayor del 50% en 49 (8,2%), estenosis menor del 50% en 21 (3,5%), no hallándose en el resto de pacientes (530, 88.3%) estenosis significativa.

Así se llegó al diagnóstico etiológico de los ictus que sufrieron los pacientes recogidos, quedando el origen de los mismos establecido como se recoge en la tabla 10.

Origen	Número total	Porcentaje
Aterotrombótico	128	21.3
Cardioembólico	113	18.8
Lacunar	138	23
Inhabitual/indeterminado	221	36.8

TABLA 10. CLASIFICACIÓN TOAST

En el momento del alta se estratificó a los pacientes por grado de dependencia funcional según la mRS (182,183) Tabla 11.

Puntuación	Total	Porcentaje
0	156	26
1	197	32.8
2	89	14.8
3	55	9.2
4	56	9.3
5	35	5.8
6	12	2

TABLA 11. GRADO DE DEPENDENCIA AL ALTA SEGÚN LA ESCALA RANKIN MODIFICADA

Desde un punto de vista operativo y siguiendo modelos de estudios previos(176,188) se dividió el pronóstico funcional como favorable si la puntuación en mRS era ≤ 2 o desfavorable si mRS puntuaba >2 . Así en el momento del alta hospitalaria 442 (73.7%) pacientes tuvieron buen pronóstico funcional y 158 (26.3%) tuvieron mal pronóstico funcional o fallecieron durante el ingreso hospitalario.

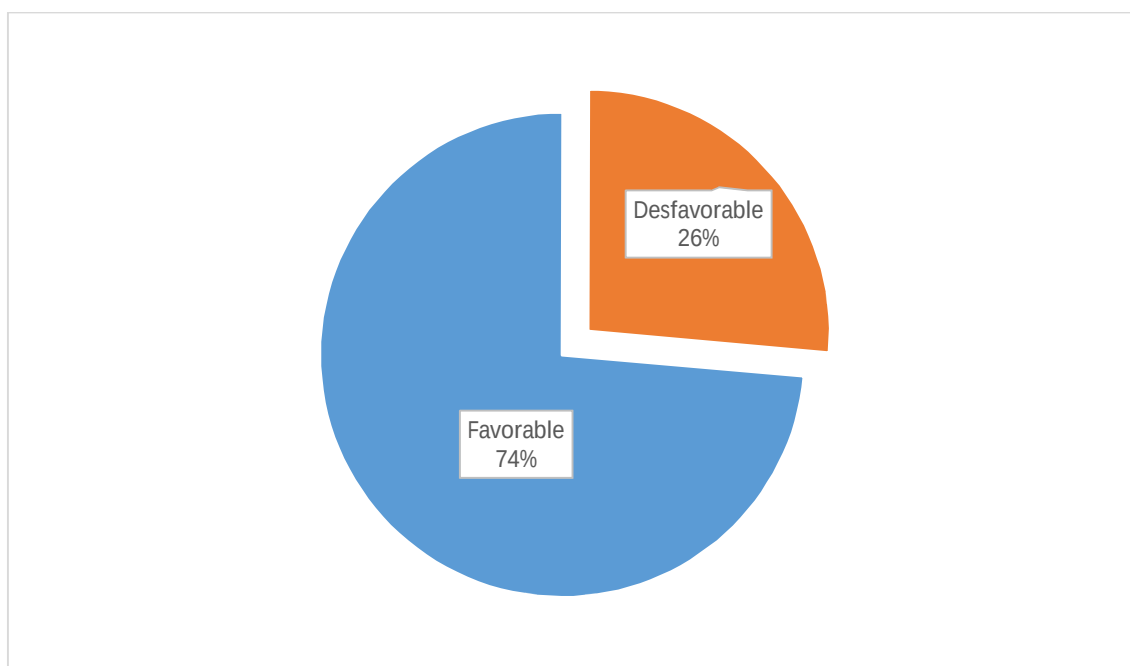


FIGURA 5. PRONÓSTICO FUNCIONAL SEGÚN MRS

Asimismo 492 pacientes (82,1%) regresaron a su domicilio después del alta, 96 (16%) precisaron ser trasladados a centros médicos en los que continuar sus cuidados y la rehabilitación, y 12 (2%) fallecieron.

2. Distribución de variables por terciles de concentración de AU

El objetivo principal del presente estudio es estimar la relación existente entre los niveles de AU en sangre en el momento del ingreso y el pronóstico funcional. Se decidió analizar la relación de las concentraciones de AU con diferentes variables estudiadas.

En la Tabla 12 se recoge la distribución de las variables que mostraron una relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con los terciles de AU y la edad, que no mostró relación con la concentración de AU.

Ácido úrico				
	≤ 4.54 n = 193	4.54 – 5.78 n = 194	> 5.78 n = 192	P
Edad, años	68.6 $\pm$ 13.1	68.4 $\pm$ 12.6	66.7 $\pm$ 12.8	.285
Hombres / Mujeres, %	36.8 / 63.2	66.0 / 34.0	67.2 / 32.8	< .001
RANKIN (continua)	1 (1 ; 4)	1 (0 ; 2)	1 (0 ; 2)	.003
RANKIN ≥ 3	68 (35.4)	44 (22.9)	41 (21.5)	.003
Fumador actual	42 (21.8)	64 (33.0)	43 (22.4)	.018
Hipertensión arterial	121 (62.7)	142 (73.2)	143 (74.5)	.021
Creatinina, mg/dL	0.70 (0.60 ; 0.83)	0.80 (0.70 ; 0.95)	1.00 (0.80 ; 1.14)	< .001
HDL-colesterol, mg/dL	47 (38 ; 55)	41 (35 ; 50)	40 (33 ; 47)	< .001
Triglicéridos, mg/dL	103 (83 ; 138)	124 (97 ; 158)	134 (102 ; 189)	< .001
Homocisteína, mg/dL	12.0 (9.6 ; 15.5)	13.2 (10.6 ; 16.2)	15.3 (12.3 ; 19.3)	< .001
Hemoglobina, g/dL	13.6 (12.5 ; 14.7)	14.3 (12.8 ; 15.2)	14.4 (13.0 ; 15.4)	.005
Enfermedad renal crónica	1 (0.5)	4 (2.1)	14 (7.3)	< .001
Fibrilación auricular debut	21 (10.9)	5 (2.6)	17 (8.9)	.005
Ictus previo	35 (18.1)	31 (16.0)	15 (7.8)	.009
Origen lacunar	31 (16.1)	48 (24.7)	53 (27.6)	.019
Origen cardioembólico	45 (23.3)	31 (16.0)	50 (26.0)	.046
Duplex carotideo normal	43 (22.3)	22 (11.3)	36 (18.8)	.015

TABLA 12. DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO SEGÚN LOS TERCILES DEL ÁCIDO ÚRICO. LOS DATOS SON FRECUENCIAS (%), MEDIAS $\pm$ SD (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) Y MEDIANAS (IQR) RANGO INTERCUARTÍLICO.

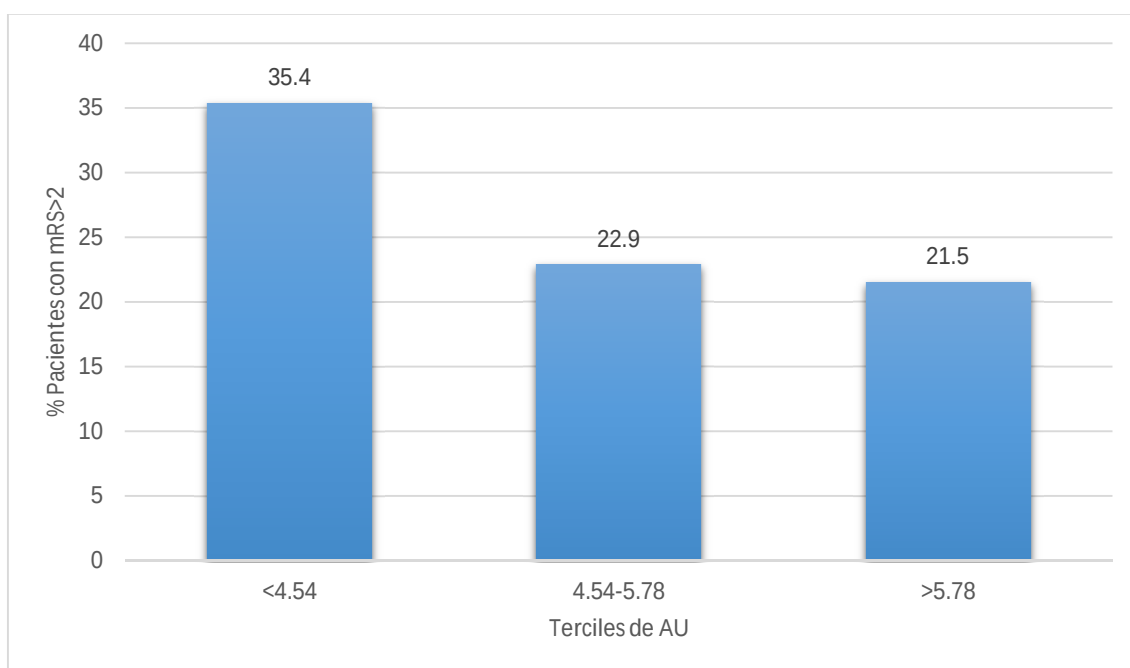


FIGURA 6. FRECUENCIAS DE MAL PRONÓSTICO FUNCIONAL (MRS>2) POR TERCILES DE AU.

Con estas variables se generó un modelo multidimensional para estimar las posibles interferencias generadas por la relación entre variables, obteniéndose los resultados que se recogen en la Tabla 13.

	b (se(b))	P
RANKIN	-0.094 (0.034)	.007
Hipertensión arterial	0.297 (0.116)	.011
Log-Homocisteína	0.351 (0.145)	.016
Log-Creatinina	Efecto no lineal	< .001
HDL	Efecto no lineal	< .001

TABLA 13. MODELO DE REGRESIÓN ADITIVO MULTIVARIANTE PARA EL ÁCIDO ÚRICO.

El efecto no lineal del log de creatinina muestra como los niveles de creatinina se asocian a niveles crecientes de AU, con cambios más marcados en los valores medios de la muestra, teniendo mayor tendencia al equilibrio en valores extremos.

La relación entre los niveles de colesterol HDL en sangre y los niveles de AU muestra un comportamiento ascendente en los valores extremos de HDL, con una tendencia descendente en los niveles intermedios.

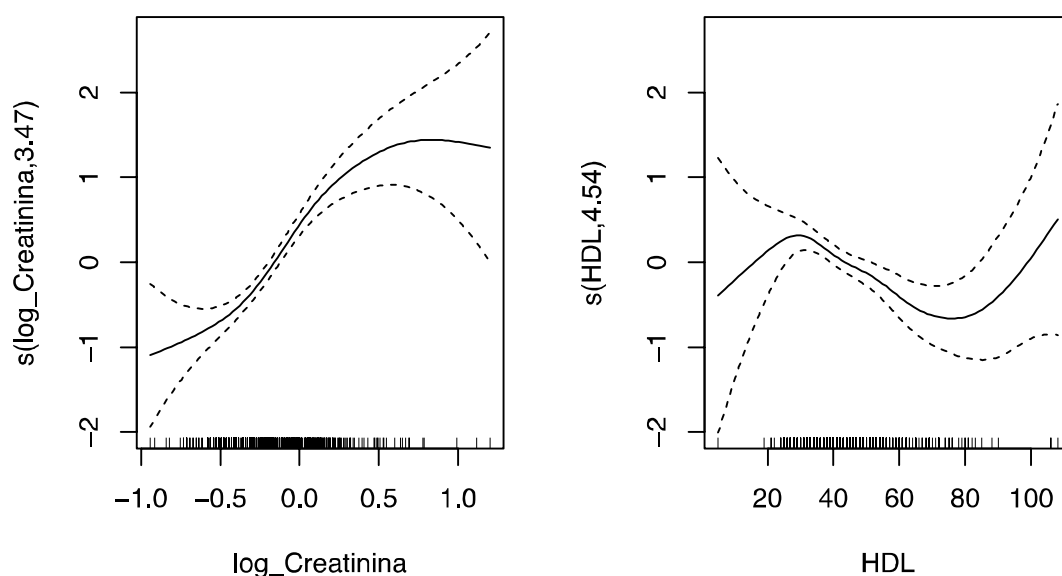


FIGURA 7. EFECTOS NO LINEALES DE LA CREATININA Y LA HDL SOBRE EL ÁCIDO ÚRICO. AMBOS EFECTOS SE ESTIMARON MEDIANTE SPLINES CÚBICOS OBTENIDOS DE LOS MÍNIMOS CUADRADOS PENALIZADOS.

3. Diferencias por subtipo etiológico

Los procesos fisiopatológicos que concluyen en la obstrucción al flujo de sangre arterial al cerebro pueden ser de diferente índole. Así realizamos una comparación de cómo algunos de los factores de riesgo vascular clásicos como la hipertensión arterial se distribuía entre los ictus de origen cardioembólico y los ictus de origen aterotrombótico o lacunar. También comparamos la distribución en estos grupos de las concentraciones de AU en el momento del ingreso. Los hallazgos se reflejan en la tabla 14.

	Cardioembólico N = 113	Atero-Lacunar N = 247	P
Edad, años	75 (69 ; 81)	68 (59 ; 76)	<.001
Sexo (Varón)	45 (39.8%)	164 (66.4%)	<.001
Diabetes mellitus	41 (36.3%)	110 (44.5%)	.141
Hipertensión arterial	90 (79.6%)	178 (72.1%)	.126
Funcionalidad (Buena)	65 (57.5%)	196 (79.4%)	<.001
AU mg/dL	5.17±1.61	5.4 ± 1.50	.113

TABLA 14. DISTRIBUCIÓN DE FACTORES DE RIESGO VASCULAR CLÁSICOS Y CONCENTRACIONES DE AU (MG/DL) EN SUBGRUPOS ETIOLÓGICOS DE ICTUS. HAY 21 PACIENTES QUE PERTENECEN A AMBOS GRUPOS. SE HAN SUPRIMIDO DE ESTA CLASIFICACIÓN. LOS DATOS SON MEDIAS ± SD (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) Y MEDIANAS (IQR) RANGO INTERCUARTÍLICO

4. Distribución de variables según escala funcional de Rankin modificada.

Para verificar la vinculación del AU con el pronóstico funcional del ictus isquémico en nuestra serie se realizó una exploración inicial en la que se analizó la relación de las diferentes variables recogidas con el pronóstico funcional según la mRS.

Para clarificar el resultado se dividieron las puntuaciones de la mRS en 0-2 como pronóstico favorable y 3-6 como pronóstico desfavorable.

El pronóstico se mostró claramente relacionado con la edad, el número de leucocitos en sangre o la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG). También se encontró relación estadísticamente significativa entre los niveles de AU en el pronóstico funcional. El resumen de los hallazgos e puede ver en la tabla 15.

RANKIN

	Total N = 600*	0-2 n = 442	3-6 n = 158	P
Edad, años	68.0 ± 12.9	66.6 ± 12.9	72.3 ± 11.5	< .001
Hombres / Mujeres, %	55.2 / 44.8	56.3 / 43.7	51.9 / 48.1	.336
Fumador actual	153 (25.5)	119 (26.9)	34 (21.5)	.181
Diabetes mellitus	222 (37.0)	161 (36.4)	61 (38.6)	.626
Hipertensión arterial	419 (69.8)	305 (69.0)	114 (72.2)	.459
Dislipemia	219 (36.5)	159 (36.0)	60 (38.0)	.654
Ácido úrico, mg/dL	5.22 ± 1.53	5.33 ± 1.46	4.93 ± 1.67	.008
Creatinina, mg/dL	0.82 (0.70 ; 0.98)	0.84 (0.71 ; 0.99)	0.77 (0.65 ; 0.96)	.006
Colesterol total, mg/dL	177 ± 43	179 ± 43	170 ± 40	.038
LDL-colesterol, mg/dL	107 ± 38	108 ± 39	104 ± 35	.283
HDL-colesterol, mg/dL	42 (35 ; 50)	43 (36 ; 50)	41 (33 ; 50)	.098
Triglicéridos, mg/dL	118 (94 ; 158)	123 (95 ; 161)	112 (87 ; 146)	.018
Homocisteína, mg/dL	13.4 (10.7 ; 16.9)	13.5 (10.8 ; 16.9)	12.7 (10.1 ; 16.7)	.256
Hemoglobina, g/dL	14.1 (12.8 ; 15.1)	14.2 (12.9 ; 15.2)	13.4 (12.1 ; 14.9)	.001
Leucocitos (unidades/dL x10³)	7.6 (6.3 ; 9.3)	7.3 (6.1 ; 8.7)	8.8 (7.2 ; 10.4)	< .001
Plaquetas (unidades/dL x10³)	245 (214 ; 301)	251 (217 ; 298)	256 (211 ; 306)	.980
VSG mm/hora	24 (14 ; 38)	23 (12 ; 35)	31 (18 ; 46)	< .001
Sodio, mg/dL	140 (138 ; 142)	140 (138 ; 141)	140 (138 ; 142)	.500
Enfermedad renal crónica	19 (3.2)	15 (3.4)	4 (2.5)	.595
Fibrilación auricular previa	77 (12.8)	43 (9.7)	34 (21.5)	< .001
Fibrilación auricular debut	43 (7.2)	26 (5.9)	17 (10.8)	.042
Ictus previo	87 (14.5)	62 (14.0)	25 (15.8)	.582
Ateromatosis sin estenosis	284 (47.3)	208 (47.1)	76 (48.1)	.822
Origen aterotrombótico	128 (21.3)	93 (21.0)	35 (22.2)	.770
Origen cardioembólico	113 (18.8)	65 (14.7)	48 (30.3)	< .001
Cardiomegalia, rx tórax	135 (22.5)	85 (19.2)	50 (31.6)	.001
Cardiopatía embolígena	36 (6.0)	23 (5.2)	13 (8.2)	.169
Estenosis				.443
No	530 (88.3)	388 (87.8)	142 (89.9)	
< 50%	21 (3.5)	18 (4.1)	3 (1.9)	
> 50%	49 (8.2)	36 (8.1)	13 (8.2)	
Duplex carotídeo normal	106 (17.79)	85 (19.2)	21 (13.3)	.093
Hiperplasia intimal (dúplex)	79 (13.2)	66 (14.9)	13 (8.2)	.032
Oclusión (dúplex)	17 (2.8)	7 (1.6)	10 (6.3)	.004
Disección	7 (1.2)	5 (1.1)	2 (1.3)	1
Origen lacunar	138 (23.0)	116 (26.2)	22 (13.9)	.002

TABLA 15. DISTRIBUCIÓN DE VARIABLES SEGÚN PRONÓSTICO MRS. LOS DATOS SON FRECUENCIAS (%), MEDIAS ± SD Y MEDIANAS (IQR); (*) DE ÉSTOS PACIENTES, 21 NO TUVIERON DETERMINACIÓN DE ÁCIDO ÚRICO

En la Figura 8 se recogen 2 gráficos en los que se muestra la relación existente entre los niveles de AU y el pronóstico funcional en la mRS. En primer lugar se recoge mediante un gráfico de cajas y bigotes en que se recoge la mediana, el percentil 25 y el 75 de los niveles de AU en los grupos de pronóstico favorable y desfavorable. Se observa una tendencia al alza pequeña pero estadísticamente significativa en los niveles de AU en el grupo de pronóstico favorable (tal como se recoge en la tabla 15) (Figura 8.a).

El segundo gráfico de la Figura 8 muestra nuevamente una relación inversa entre el AU y la puntuación de la mRS. Los puntos representan las determinaciones individuales en cada individuo para su puntuación en la mRS en el momento del alta. Se muestra asimismo la representación lineal de la tendencia, que es estadísticamente significativa. (Figura 8.b)

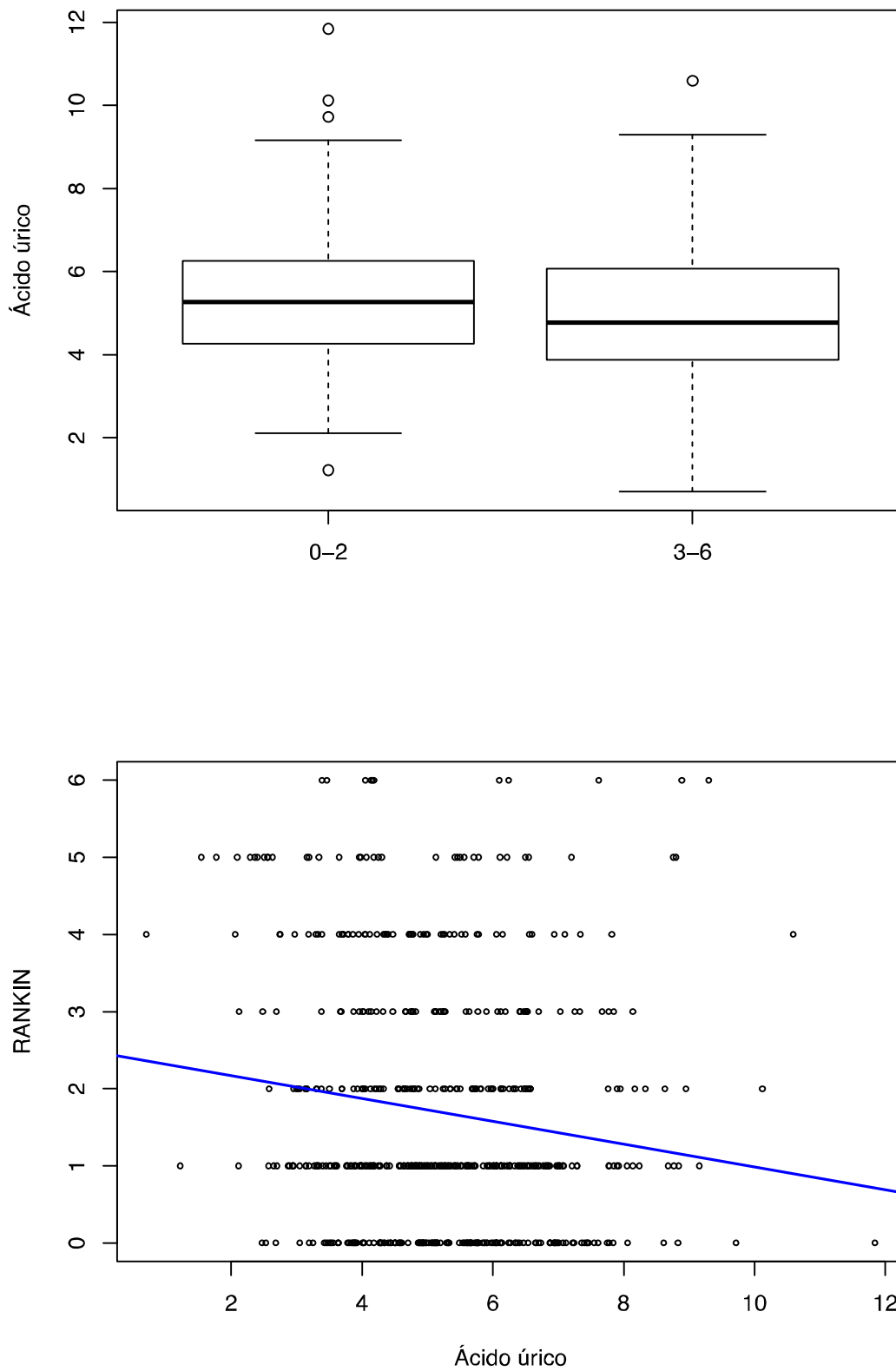


FIGURA 8. (A) DISTRIBUCIÓN DEL ÁCIDO ÚRICO SEGÚN NIVELES DEL RANKIN ($P = .008$); (B) TENDENCIA DECRECIENTE DEL RANKIN SEGÚN NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO ($P < .001$) EL ÁCIDO ÚRICO ESTÁ REPRESENTADO EN MG/DL.

5. Modelo de regresión aditivo multivariante para la escala funcional de Rankin modificada

Tras la exploración univariable se realizó un modelo de regresión aditivo con los elementos que había obtenido significación estadística ($p < 0.05$) en el análisis univariable.

En el modelo permanecieron con la significación que se recoge en la tabla 16 variables como la VSG, el origen cardioembólico del ictus y el hallazgo de oclusión carotídea con una relación lineal. La edad, los niveles de AU y el recuento de leucocitos mostraron una relación no lineal con la puntuación en la mRS al alta.

	Coeficientes (SE)	P
Término independiente	1.277 (0.110)	< .001
VSG mm/h	9.99×10^{-3} (3.28×10^{-3})	.002
Origen cardioembólico	0.431 (0.150)	.004
Oclusión	1.108 (0.345)	.001
Edad, años	Efecto no lineal	< .001
AU mg/dL	Efecto no lineal	< .001
Recuento de leucocitos	Efecto no lineal	< .001

TABLA 16. MODELO DE REGRESIÓN ADITIVO MULTIVARIANTE PARA LA MRS

Las relaciones no lineales entre la mRS y el AU, la edad de los pacientes y el recuento de leucocitos quedan recogidas en la Figura 9.

La edad muestra una clara relación con incrementos de puntuaciones en la mRS, que se hace mucho más marcada en las personas de edad más avanzada. En cuanto a los valores de AU se encuentra una relación en la que los valores extremos de la muestra están asociados a un marcado aumento en las puntuaciones de mRS, permaneciendo la relación con influencia menos marcada en los rangos intermedios. Por último los

leucocitos muestran una relación en la que concentraciones más elevadas de leucocitos se asocian a cambios más marcados en las puntuaciones de mRS.

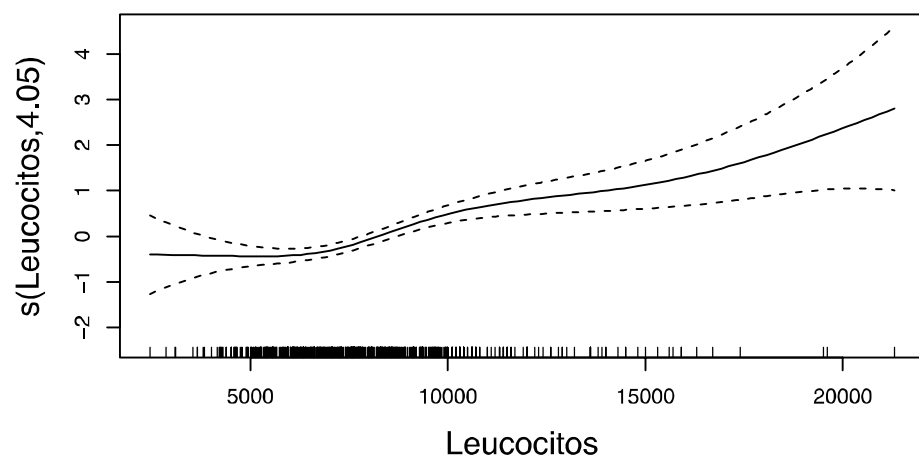
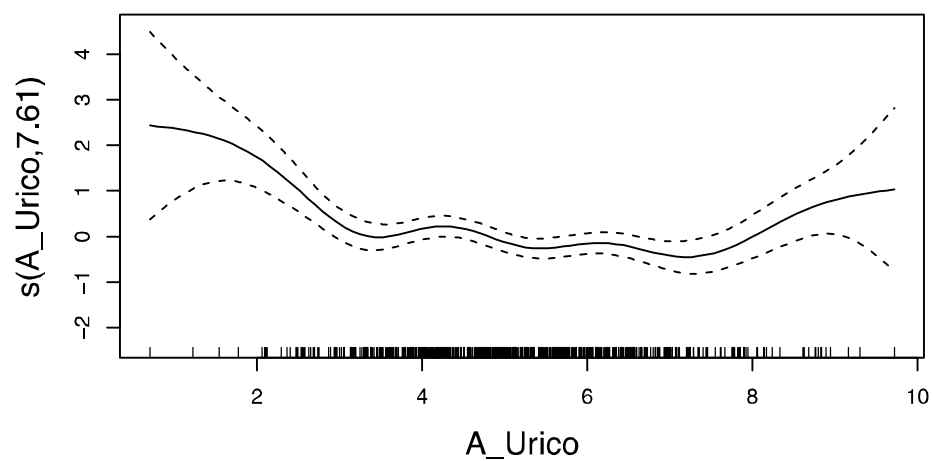
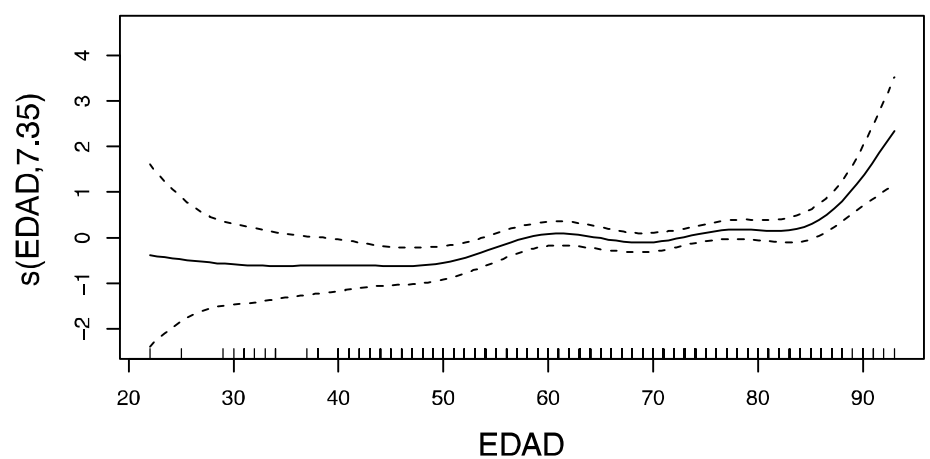


FIGURA 9. RELACIONES CON LA MRS NO LINEALES EN EL ANÁLISIS MULTIVARIABLE. LOS EFECTOS SE ESTIMARON MEDIANTE SPLINES CÚBICOS OBTENIDOS DE LOS MÍNIMOS CUADRADOS PENALIZADOS

DISCUSIÓN

1. Variable principal objeto de estudio: pronóstico del ictus y ácido úrico

El conocimiento de los procesos fisiopatológicos que se ponen en marcha durante un ictus y en las fases inmediatamente posteriores es un elemento fundamental para ir más allá en el tratamiento y el pronóstico de esta enfermedad.

Los sucesivos estadios que conducen a la muerte neuronal, en este contexto son cada vez más conocidos y abarcan procesos de necrosis y de apoptosis. En ambos procesos la participación de mecanismos de oxidación juegan un papel determinante(17,19,189,190).

El AU es el principal antioxidante endógeno del organismo y se ha propuesto un posible papel protector del mismo en algunas enfermedades vasculares como el ictus. (172,173). Este extremo ha sido evaluado en varios estudios que han intentado mostrar la relación entre los niveles de AU en suero y el pronóstico funcional del ictus. Sin embargo los resultados han sido contradictorios.(114,116,177,178,188,191–194)

El presente estudio se enmarca en la búsqueda de esta relación de causalidad. En él se observó una relación significativa entre los niveles de AU en el momento del ingreso y el pronóstico funcional al alta. Se comprobó que niveles más elevados de AU estaban relacionados con un mejor pronóstico funcional al alta. Estos hallazgos son concordantes con una parte de los estudios publicados en la literatura(114,191) y, entre ellos, con un reciente metaanálisis publicado por Wang et al(194). Se atribuye a su capacidad antioxidante la causa subyacente al beneficio observado, contribuyendo a un menor daño neuronal al dificultar los procesos necróticos o de apoptosis en los territorios sometidos a isquemia(145,172,195).

En la figura 10 se recogen 3 gráficos de cajas y bigotes extraídos respectivamente de izquierda a derecha del Chamorro et al (114), Miedema et al (178) y del presente estudio. En ellos se recoge la distribución de los niveles de AU por grupos de mejor o peor pronóstico definidos según los criterios de cada estudio, como Mathew stroke scale >75 (114) o mRS ≤ 2 (178). En Chamorro et al y el presente estudio los niveles de AU están recogidos como mg/dl y en Miedema et al como mmol/L. En Chamorro et al y en Miedema et al el grupo de buen pronóstico se encuentra en la parte derecha del gráfico y en el correspondiente al actual estudio en la parte izquierda.

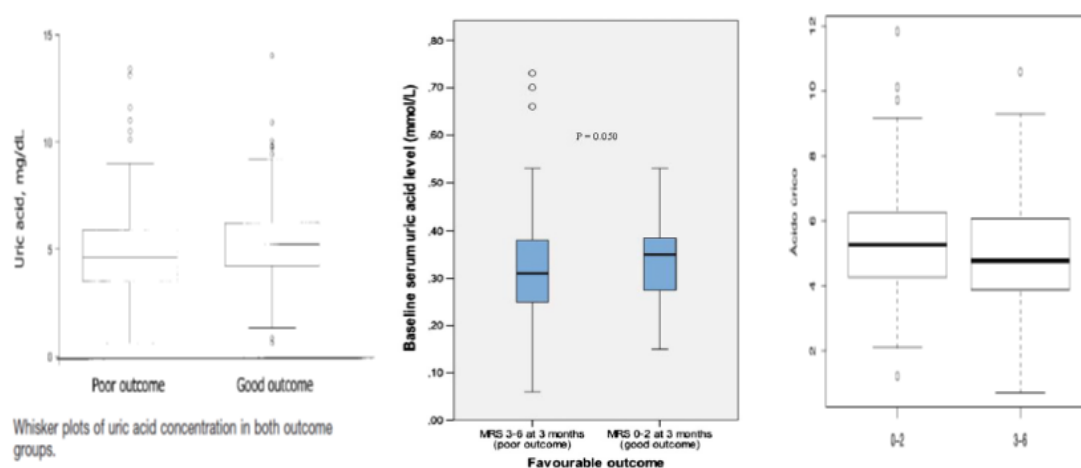


FIGURA 10. GRÁFICOS DE CAJAS Y BIGOTES DE NIVELES DE AU EN SUERO SEGÚN GRUPOS DE BUEN Y MAL PRONÓSTICO. A)CHAMORRO ET AL. B)MIEDEMA ET AL. C)CABRERA

Al analizar estos hallazgos, teniendo en cuenta posibles factores de confusión que se relacionan con el ictus y con el AU como la edad, el colesterol, los leucocitos o la hemoglobina (Tabla 15 y Tabla 16), esta relación estadísticamente significativa ($p < 0.001$) mostró un comportamiento no lineal, de manera que los pacientes que presentaron valores extremos de AU presentaron un peor pronóstico funcional. Estos resultados concuerdan con lo publicado por Seet et al que en 2010 (193) encontraron una relación en “U” e interpretaban que los pacientes con ictus y niveles muy bajos de AU podrían encontrarse en una situación de “mayor desprotección” ante situaciones de mayor estrés oxidativo y que los pacientes que niveles muy elevados tendrían peor pronóstico por un mecanismo no conocido. El mismo grupo insiste en que estos hallazgos no prueban causalidad de la relación.

Huang y colaboradores, en 2014, reportaron igualmente una relación no lineal entre los niveles de AU y la mortalidad por ictus de nuevo evidenciando que los pacientes con niveles más altos de AU parecen tener un mayor riesgo relativo de muerte por ictus, en este caso en hombres(196).

Estos hallazgos coinciden con varios estudios que analizaron la relación entre la concentración de AU y el riesgo cardiovascular, y que mostraron un nadir del riesgo en el segundo cuartil de AU. Esto se han intentado explicar mediante la hipótesis de que niveles muy bajos de AU reflejan un descenso de la actividad antioxidante plasmática, mientras que niveles muy elevados ponen de manifiesto el papel del AU como factor de riesgo de enfermedad vascular y de hipertensión(197).

En la figura 11 se muestran de izquierda a derecha: a) la distribución del porcentaje de pacientes con mal pronóstico por cuartiles de AU en suero por Seet et al (193); b) El análisis de la relación dosis-respuesta entre los niveles de AU en suero y el riesgo de mortalidad por ictus, por Huang et al (196); c) Los hallazgos de relación no lineal obtenidos en el presente estudio mediante análisis multivariable.

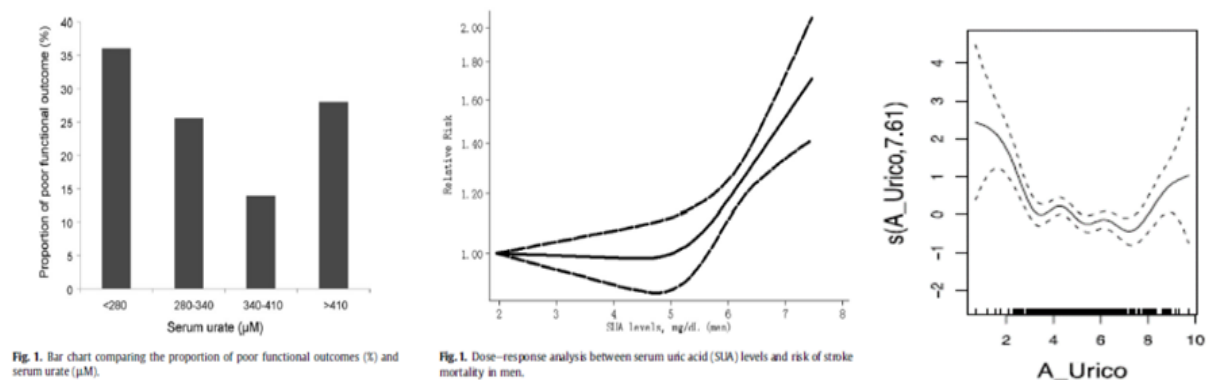


FIGURA 11. RELACIONES NO LINEALES DE LOS NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO EN DIFERENTES ESTUDIOS. (SEET, 2010; HUANG, 2014 Y HALLAZGOS DE ESTE ESTUDIO)

Los estudios sobre el papel del AU no son, como ya se ha mencionado, unívocos. Varios estudios sustentan el posible papel deletéreo en estos pacientes del AU(116,177,188). Los resultados mostrados en esta tesis globalmente no apoyan esta

idea. Únicamente en aquellos pacientes que muestran niveles de AU muy por encima de los valores habituales, en los que hemos observado resultados pronósticos negativos, los datos serían concordantes. La justificación fisopatológica que se da en estos estudios al papel potencialmente negativo del AU se apoya en su acción como promotor de la oxidación de las partículas LDL, y en el incremento de la adhesividad de las plaquetas(116,154,198)

Un último grupo de estudios no encuentra relación estadísticamente significativa entre los niveles de AU en suero y el pronóstico funcional de los pacientes con ictus. Esta falta de asociación estaría justificada por la suma de posibles efectos beneficiosos y deletéreos del AU que hacen que el efecto global, en caso de existir requiera mayores tamaños muestrales o variables pronósticas con mayor sensibilidad en relación a los cambios de AU(178,192).

En la tabla 17 se resumen los hallazgos de los estudios más relevantes que analizan la relación entre los niveles de AU y el pronóstico del ictus agudo.

Autores	Tipo de ictus	Número de pacientes	Media de AU (mg/dl)	Medida de pronóstico	Conclusión
Chamorro et al. 2002	Isquémico	881	5.2	Mathew score >75	A mayor nivel de AU mejor pronóstico
Weir et al. 2003	Isquémico/Hemorrágico	3731	5.2	Vivo en casa	A mayor nivel de AU peor pronóstico.
Karagiannis et al. 2007	Isquémico/Hemorrágico	435	5.5	Mortalidad	A mayor nivel de AU mayor mortalidad.
Dawson et al. 2009	Isquémico	852	5.8	mRS 0-2	No asociación
Seet et al. 2010	Isquémico	503	5.8	mRS 0-2	Peor pronóstico en rangos extremos
Zhang et al. 2010	Isquémico	585	5.3	mRS 0-2	A mayor nivel de AU mejor pronóstico
Miedema et al. 2012	Isquémico	226	5.4	mRS 0-2 / NIHSS	No asociación
Chiquete et al. 2013	Isquémico	463	6.1	mRS 0-1	A menor nivel de AU mejor pronóstico.
Cabrera et al. 2015	Isquémico	600	5.2	mRS 0-2	Peor pronóstico en rangos extremos

TABLA 17. RESULTADOS DE ESTUDIOS DE LA RELACIÓN DEL AU Y EL PRONÓSTICO DEL ICTUS. ESCALA DE RANKIN MODIFICADA (MRS). NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCALE (NIHSS). ÁCIDO ÚRICO (AU)

2. Discusión sobre variables secundarias

2.1 Otros factores pronósticos según la escala de Rankin

A pesar de no ser el objetivo fundamental del presente estudio, el análisis multivariable objetivó una asociación entre las siguientes variables clínicas y analíticas y el pronóstico funcional en el momento del alta.

2.1.1 Velocidad de Sedimentación Globular y Recuento Leucocitario

La velocidad de sedimentación globular (VSG) es un marcador de inflamación inespecífico y de uso muy extendido en la práctica clínica(199). En nuestro estudio muestra una correlación positiva con el peor pronóstico funcional en el ictus (*Tabla 16*). Esta asociación débil, aunque estadísticamente significativa, ya ha sido puesta de manifiesto en varios estudios. Se ha demostrado que se eleva de forma precoz en las fases iniciales del ictus(200–202). El posible efecto deletéreo se ha atribuido, sin estudio experimental que apoye causalidad a: a) la mayor elevación de VSG que se produciría ante ictus de mayor tamaño, que se asociaría a mayor zona de necrosis/isquemia y secundariamente, a mayor déficit funcional; b) la elevación más marcada de VSG en pacientes con procesos infeccioso intercurrentes, que suponen una complicación habitual y son causa de peor pronóstico en el ictus(200,201) .

En el estudio presentado en esta tesis doctoral, se ha objetivado una asociación estadísticamente significativa ($p<0.001$) no lineal del recuento leucocitario con el pronóstico al alta. Esto se produce a expensas de un empeoramiento más marcado del pronóstico en los pacientes con elevada leucocitosis. La asociación entre la leucocitosis y pronóstico en el ictus ya ha sido descrita en la bibliografía, y se asocia predominantemente a procesos infecciosos intercurrentes, que aumentan la morbimortalidad(200,201,203).

Como limitación, se ha de señalar que no se recogieron los datos relativos a las infecciones intercurrentes al ictus, así como el tamaño del tejido cerebral infartado.

2.1.2 Origen Cardioembólico

El ictus de origen cardioembólico se asocia a una mayor mortalidad y a peor pronóstico funcional en la mRS (*Figura 12*)(44,204,205). Los resultados presentados en esta tesis, son concordantes con lo previamente reportado (*Tabla 16*)

TABLE 1. Functional Status Among Patients With Common Ischemic Stroke Subtypes, 1985–1989

Time	Rankin Score	Atherosclerosis With Stenosis, n=74	Cardioembolic, n=132	Lacunar, n=72	Ischemic Stroke of Uncertain Cause, n=164	P (χ^2)
Before stroke	I or II	70 (94.6%)	83 (62.9%)	69 (95.8%)	124 (75.6%)	0.001
	IV or V	3 (4.1%)	24 (18.2%)	1 (1.4%)	16 (9.8%)	
Maximal deficit	I or II	18 (24.3%)	18 (13.6%)	27 (37.5%)	45 (27.4%)	0.001
	IV or V	34 (45.9%)	92 (69.7%)	10 (13.9%)	72 (43.9%)	
90 d after stroke	I or II	39 (52.7%)	40 (30.3%)	61 (84.7%)	87 (53.7%)	0.001
	IV or V or dead	24 (32.4%)	75 (56.8%)	3 (4.2%)	58 (35.8%)	
1 y after stroke	I or II	39 (53.4%)	35 (26.7%)	59 (81.9%)	81 (50.3%)	0.001
	IV or V or dead	26 (35.6%)	83 (63.4%)	7 (9.7%)	67 (41.6%)	

Functional status information was missing on 2 patients at 90 days and 5 patients at 1 year.

FIGURA 12. ISCHEMIC STROKE SUBTYPES A POPULATION-BASED STUDY OF FUNCTIONAL OUTCOME, SURVIVAL, AND RECURRENCE. PETTY G ET AL. STROKE. 2000

2.1.3 Oclusión Carotídea

La arteria carótida interna permite la irrigación de una buena parte del territorio cerebral a través de sus ramas terminales: la arteria cerebral anterior y la arteria cerebral media. Las oclusiones de esta arteria están asociadas a infartos isquémicos de mayor tamaño y a una mayor frecuencia de complicaciones(206). Los resultados presentados en esta tesis (Tabla 16) son concordantes con lo previamente reportado(207).

2.1.4 Edad

La edad tiene una relación inversa con el pronóstico vital y funcional del ictus. Por encima de los 65 años se incrementa el número de pacientes con mal pronóstico funcional (106,107)y por encima de los 85 años el pronóstico empeora de forma más marcada por cada año (108,109). Los hallazgos aquí presentados demuestran una relación estadísticamente significativa ($p<0.001$) no lineal sobre todo a expensas de un pronóstico funcional que empeora en el extremo alto de edad de forma concordante con lo descrito en la bibliografía.

3. Características de la Muestra

En primer lugar cabe resaltar que algunos de los estudios han incluido en su muestra ictus de origen isquémico y hemorrágico(116,177), al contrario que el presente estudio y la gran mayoría del resto, que estudiaron específicamente ictus isquémicos(114,178,188,191–193). La repercusión de esta distinción podría no ser menor, pues la etiopatogenia subyacente a ambos subtipos de ictus presenta diferencias significativas.

Un elemento que se ha publicado que tiene una influencia en el pronóstico es la raza (208). En muchos de los estudios publicados (114,116,188,192), así como en la tesis presentada, no se recogen la raza o etnia de los pacientes, con un presumible predominio de caucásicos. Adicionalmente estudios como el de Zhang et al(191) o Seet et al(193) se han centrado en una la población por completo asiática, bien china(191) o de diferentes países del sur y este asiáticos(193).

La edad media en la gran mayoría de los estudios está entre 60 y 75 años con la salvedad de Zang et al que orienta su estudio al ictus en el paciente *joven, de menos de 45 años*(191).

En cuanto al sexo, en la mayor parte de los estudios encontramos una ligera preferencia de pacientes varones con la excepción, entre los más relevantes, del estudio de Weir et al (116) con un mayor porcentaje de mujeres.

La variable principal en estudio es el pronóstico del ictus, estimado cuantitativamente mediante la escala Rankin. En el presente estudio encontramos, junto con el estudio de Seet et al(193), la tasa más alta de buen pronóstico de los estudios publicados (el porcentaje medio de pronósticos favorables presenta un rango de entre el 40% y el 75%)(114,116,178,193), llegando al 75% de pacientes clasificados como de buen pronóstico. Estas diferencias pueden deberse a los distintos momentos y a la forma en que se recoge el dato sobre el resultado pronóstico. Como posible explicación, el “exceso” de buenos pronósticos podría reflejar un sesgo de selección, por el que los pacientes con ictus de mayor gravedad y/o comorbilidad preexistente

(demencias avanzadas o grandes dependientes) puedan haber ingresado y eventualmente fallecido en unidades no adscritas al Servicio de Neurología (por ejemplo, Servicio de Medicina Interna o Unidad de Cuidados Intensivos). Sin embargo, estos pacientes constituyen en nuestro hospital una minoría, aunque su cuantificación exacta no está disponible.

Una importante mayoría de los estudios utilizó la mRS como variable de resultado principal para evaluar el pronóstico, considerando buenos valores entre 0-2 ((178,191–193) y la presente tesis). Sin embargo, otros autores como Chiquete et al(188) restringieron el buen pronóstico a mRS=0-1, y otros decidieron valorar la mortalidad(116,177) . En el estudio de Chamorro et al se utilizó la escala de Mathews et al(114) (*Más extensa pero utilizada con mucha menos frecuencia*) y en el estudio de Miedema et al se consideró una doble medida de pronóstico con mRS y NIHSS(178). La medida de los cambios en NIHSS puede ser un buen método para detectar cambios en la fase aguda del ictus, pero la mRS es a día de hoy el método que se utiliza con más frecuencia en pronóstico funcional del ictus.

Si a esto unimos que el presente estudio valora el pronóstico en el momento del alta, como por ejemplo hicieron en Chamorro et al(114), mientras que Weir et al y Dawson et al lo hacen tras 90 días(116,192), las limitaciones a la hora de comparar resultados son evidentes. Sin embargo los resultados generales sí que parecen demostrar una relación entre el AU y el pronóstico del ictus, independientemente de estas limitaciones.

Otro de los factores que limita la comparabilidad entre estudios es el momento de la extracción de la muestra de sangre. En el presente estudio la extracción se realizó en la mañana de primer día laborable tras el ingreso hospitalario, lo que puede suponer hasta 72 horas tras el inicio de los síntomas. Weir et al por protocolo recogían la muestra hasta 48 horas tras el ictus(116). También Chamorro et al, con una media de 18,2 horas tras el ictus lo especifica (114). Otros estudios no recogen este dato específicamente (177,193). Los niveles de AU en sangre cambian de forma significativa en los primeros 7 días tras un ictus, y la magnitud de este cambio depende del volumen del ictus(179)

La distribución de los factores de riesgo vascular en la muestra poblacional presentada en esta tesis doctoral constata frecuencias de hipertensión arterial, diabetes

mellitus, dislipemia y fibrilación auricular con medias equiparables a los principales estudios (114,116,178,193) (Tabla 18). En relación a los datos de la bibliografía, es destacable la baja frecuencia de dislipemia y de diabetes mellitus en la muestra descrita por Weir et al (116)

Con respecto a la etiología de los ictus, no todos los estudios utilizan una metodología comparable. Sin embargo, aquellos que se basan en la clasificación TOAST para cuantificar este aspecto, muestran datos concordantes, a excepción de un porcentaje bajo de ictus de origen cardioembólico en la muestra poblacional presentada.

En la Tabla 18 se recogen algunas de las características de las muestras de los estudios más relevantes, con resultados que indican:

- a) Niveles elevados de AU se asocian a buen pronóstico(114)
- b) Niveles elevados de AU se asocian a mayor mortalidad (116)
- c) Niveles de AU no tienen relación con el pronóstico (178)
- d) Relación en "U" de los niveles de AU y el pronóstico del ictus (193)

	Chamorro	Weir	Miedema	Seet	Cabrera
Edad	69.4	72 mediana	71	63	68
Sexo (varón)	57.7	48	54	61	55.2
% Buen pronóstico	65	64	40	75	74
Media de AU	5.2	5.2	5.4	5.8	5.2
% Diabetes	27.2	10	20	39	37
% Hipertensión	59.3	45	62	77	69.8
% Dislipemia	26.7	5	-	51	36.5
% Fibrilación Auricular	25.4	18	26	-	20.9
Subtipos TOAST %					
Lacunar	18.1	30*	14	56*	23
Cardioembólico	31.8	18*	33	-	18.8
Aterotrombótico	16.7	-	25	-	21.3
Indeterminado	33.4	-	27	-	36.8

TABLA 18. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA EN ALGUNOS DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS. EDAD RECOGIDA COMO MEDIA (MEDIANA EN WEIR). MEDIAS DE AU RECOGIDAS EN MG/DL. RESTO DE VALORES RECOGIDOS COMO % DEL TOTAL. * NO SE RECOGE LA CLASIFICACIÓN TRIAL OF ORG 10172 IN ACUTE STROKE TREATMENT (TOAST), SE EXTRAPOLA EL RESULTADO DE LOS SÍNDROMES LACUNARES SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE LA OXFORDSHIRE COMMUNITY STROKE PROJECT CLASSIFICATION Y DE LOS PACIENTES CON ANTECEDENTES PERSONALES DE FIBRILACIÓN AURICULAR.

4. Relación entre el AU y otras variables

Para valorar la presencia de posibles factores de confusión y estudiar en profundidad la relación del AU con otras variables en la muestra, se realizó un análisis multivariable. Como resultado del mismo, se objetivó una asociación estadísticamente significativa con los siguientes parámetros:

4.1 Escala de Rankin modificada

Los hallazgos, de forma concordante con una parte de lo publicado en la literatura (114,209) , muestran una tendencia *estadísticamente significativa* ($p=0.003$) hacia un mejor pronóstico en los grupos con niveles de AU más altos (Tabla 12, Figura 6). Aunque esta tendencia se demuestra en el análisis multivariable ($p=0.007$) (Tabla 13), al analizar la mRS como variable dependiente se constató la relación en “U” ya descrita con anterioridad.

4.2 Creatinina

Las dos terceras partes del AU que se elimina del organismo se elimina por vía renal, lo que condiciona que los niveles sérico de AU puedan presentar variaciones significativas en relación a eventuales tasas de filtrado renal disminuidas(210). La creatinina es un buen estimador de la función renal, y se utiliza como valor de referencia en múltiples formulas para calcular el filtrado glomerular de un paciente(211). El análisis estadístico confirmó una relación ($p<0.001$) entre los niveles de AU y de creatinina no lineal, en la que para valores muy altos de creatinina los niveles de AU tienden a estabilizarse. (Tabla 13, Figura 7)

4.3 Hipertensión arterial

La relación entre la hipertensión arterial (HTA) y los niveles de AU ha sido establecida por múltiples estudios(155,212,213). Esta relación fisiopatológica podría estar ser secundaria a que ambos factores son dependientes de la función renal.

Los hallazgos del presente estudio muestran una relación estadísticamente significativa ($p=0.011$) (Tabla 13) directa entre la presencia de hipertensión y la presencia de niveles más elevados de AU en suero.

4.4 Homocisteína

La homocisteína es un aminoácido azufrado que se produce de la relación entre cisteína y metionina que juega un papel importante en la modulación de los receptores N-methyl-D-aspartato (NMDA), en el estrés oxidativo, la activación de las caspasas y la disfunción mitocondrial(214–217).

La hiperhomocisteinemia se ha relacionado con riesgo de ictus isquémico, de infarto de miocardio o síndrome metabólico entre otros(218,219). Además se ha relacionado con peor pronóstico funcional en el ictus isquémico(220).

En el presente estudio se recoge una relación lineal directa estadísticamente significativa ($p=0.016$) entre los niveles de AU y los de homocisteína en suero de los pacientes en la fase aguda del ictus. En mi conocimiento, no han sido publicados estudios en los que se establezca esta asociación. Sí se ha establecido una asociación entre los niveles más elevados de homocisteína en pacientes con gota, sin reportar datos acerca de una relación entre los niveles de homocisteína y los de AU(221). Hasta el momento no se ha establecido de forma consistente una hipótesis solvente fisiopatológica para explicar esta asociación.

4.5 Colesterol HDL

Por último, en el estudio presentado en esta tesis doctoral se ha observado una asociación estadísticamente significativa ($p<0.001$) no lineal entre los niveles de AU y los niveles de HDL en suero. En un estudio de CiarlaS et al de 2015 (diseñado con el objetivo de encontrar asociaciones entre los niveles de AU y parámetros cardiometabólicos) se reportó una relación inversa ente los niveles de colesterol HDL y los de AU(222). Como aportación original adicional, en esta tesis se demuestra que esta asociación es no lineal (Figura 7).

En conclusión, los niveles de AU en suero en nuestra muestra se mostraron relacionados de forma estadísticamente significativa con varios parámetros, sin existir

un fundamento fisiopatológico que justifique la relación con varios de ellos. Es posible que estos hallazgos sean consecuencia de limitaciones de diseño en el estudio o que se trate de hallazgos estadísticos sin una relación causal, pues no era el objetivo principal del estudio analizar estas asociaciones. De hecho, no fue diseñado para estudiar dichas asociaciones.

5. Subtipos Etiológicos

El proceso fisiopatológico que tiene lugar en el ictus de origen cardioembólico es diferente y con diferentes implicaciones al que se da en el ictus aterotrombótico o el lacunar. De hecho la prevención secundaria del ictus aterotrombótico y del ictus lacunar se basa en la antiagregación, y en el ictus cardioembólico tiene mayor relevancia la anticoagulación. En este estudio el ictus de origen cardioembólico fue más frecuente en mujeres y la edad media de los pacientes fue mayor. Ambas variables son factores de riesgo de sufrir un ictus en pacientes con fibrilación auricular, tal como está descrito en la bibliografía(223,224).

En este estudio se observó que el ictus de origen cardioembólico fue más frecuente en mujeres y la edad media de los pacientes fue mayor. Ambas variables son factores de riesgo de sufrir un ictus en pacientes con fibrilación auricular (223,224). En el grupo de ictus cardioembólico se observó un mayor porcentaje de mal pronóstico funcional, en consonancia con lo descrito en la bibliografía(44,204,205).

Finalmente, el grupo de pacientes con ictus de origen cardioembólico presentó un nivel medio de AU menor que los pacientes con ictus de origen aterotrombótico o lacunar, sin que esta relación fuera estadísticamente significativa.

Adicionalmente algunos estudios han mostrado una asociación entre concentraciones elevadas de AU en pacientes con FA y un mayor riesgo de presencia de trombo auricular o de eventos embólicos(225,226), por lo que parece justificado proponer la medida del AU como herramienta complementaria, con valor pronóstico, a la hora de estratificar a pacientes con FA y bajo riesgo embólico adicional al Score CHA₂DS₂-VASc(171)

6. Consideraciones Generales

La relación del AU con el ictus es una relación compleja y en la que entran en juego incontables factores que pueden determinarla. Su papel como antioxidante endógeno parece claro, y desde el punto de vista fisiopatológico parece tener un papel relevante en la fase aguda del ictus. Por otro lado, su asociación con factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular, como la hipertensión o el nivel de HDL; además de un posible rol en la etiopatogenia del ictus, aumentando la adhesividad plaquetar o la vulnerabilidad de la placa de ateroma, parecen bien establecidos(227).

Esta dualidad explica en buena parte los hallazgos contradictorios que se han publicado en los últimos años en torno a la relación del AU y el ictus.

En el presente estudio esta relación se muestra como una relación en “U” o en “J”, en la que tanto los niveles muy bajos como los niveles muy altos de AU en el momento del ictus son deletéreos para el pronóstico funcional al alta del paciente.

Estos resultados son concordantes con los publicados en la literatura asociando AU con variables de pronóstico neurológicas (193), así como de la salud vascular global(197). Teniendo todos estos datos en cuenta, cobra sentido el doble papel del AU en la etiopatogenia del ictus.

Por un lado, niveles muy bajos de AU serían perjudiciales, ya que estarían traduciendo un escaso poder antioxidante del organismo ante un evento como el ictus, en que el estrés oxidativo juega un papel importante(18). Varios estudios han sido capaces de demostrar in vitro y en modelos animales el papel protector del AU sobre tejidos neuronales en situaciones de isquemia aguda(175,195), por lo que globalmente un nivel bajo de AU predice un mal pronóstico en fase aguda de ictus. En base a este postulado, el AU se ha probado como adyuvante en el tratamiento trombolítico en el ictus agudo. Estos estudios han evidenciado que la adición de AU en la fase aguda del ictus no tiene un papel perjudicial, y que incluso podría tener un papel beneficioso, especialmente en mujeres (aunque esto podría explicarse por sus niveles basales más bajos)(181,228,229).

Por otro lado, los niveles muy altos de AU están asociados a un peor pronóstico funcional en fase aguda de ictus. Sin embargo, hasta ahora no se han diseñado estudios para profundizar en esta asociación estadísticamente significativa. Fisiopatológicamente, lo más plausible es atribuir el peor pronóstico a una peor “salud vascular” en los pacientes con niveles muy elevados de AU, con un elevado índice de presencia de factores de riesgo cardiovascular concomitante. El AU es un factor predictor independiente de hipertensión(230). Los niveles elevados de AU promueven la peroxidación de los lípidos, lo que aumenta la fragilidad de la placa de ateroma(231). También dificulta la generación de óxido nítrico, induce la proliferación de células musculares lisas y, globalmente, disfunción endotelial(146,232). Además la hiperuricemia modifica la adhesividad plaquetar, lo que puede tener efectos en los procesos de agregación y coagulación intravasculares(197). Por último el comportamiento como antioxidante del AU podría verse alterado en ciertas circunstancias como los niveles bajos de ácido ascórbico, que podría disminuir su potencial efecto protector, incluso actuando como pro-oxidante(233). Todos estos factores podrían contribuir a que en una situación en la que el flujo sanguíneo cerebral se ve alterado y se desencadenan procesos de necrosis y de apoptosis, el paciente con hiperuricemia disponga de “menos recursos” a la hora de mejorar la perfusión del territorio infartado, quizás por una menor disponibilidad de circulación colateral.

7. Limitaciones

La existencia de estudios en los que se demuestra un papel protector del AU en el ictus agudo(114,176), un papel deletéreo (116,177), y también un papel que depende de los factores extremos(193), incluso estudios en los que el posible papel protector y deletéreo se anulan, demostrándose una falta de asociación(178); constituye globalmente una limitación en la interpretación de los resultados de esta tesis, que a su vez ha sido orientada para aclarar esta controversia.

7.1 Características de la muestra y porcentaje de buen pronóstico

En primer lugar las características propias de los pacientes en cada estudio pueden generar diferencias importantes en los resultados. En el presente estudio la muestra está restringida a pacientes ingresados en la planta de Neurología de nuestro hospital. Las características de nuestros pacientes condicionan por ejemplo que el porcentaje de paciente con buen pronóstico en nuestra muestra sea anormalmente alto, probablemente debido a los criterios de ingreso en Neurología y a la derivación de pacientes más graves a Unidades de Cuidados Intensivos y de pacientes pluripatológicos o con una mala situación funcional previa a servicios como Medicina Interna. La presencia de un elevado número de pacientes con buen pronóstico podría dificultar la capacidad del estudio para mostrar diferencias poco significativas.

7.2 Tiempos de recogida de AU Y Secuenciación de AU

En segundo lugar, una limitación relevante del presente estudio es la ausencia de una medición estricta de los tiempos de recogida de la muestra. Habitualmente la extracción en nuestro medio se realiza en el primer día tras el ingreso hospitalario, pero esto, dependiendo del momento en que consulta el paciente puede oscilar desde menos de 12 horas a poco más de 72 horas. En nuestro estudio no se recogió este momento como variable.

La concentración de AU en sangre varía a lo largo de los primeros días tras un ictus isquémico. Amaro et al encontraron una caída máxima e los niveles de AU 6 horas tras el evento en un estudio sobre 8 pacientes que recibieron tratamiento trombolítico(234). Brouns et al encontraron un comportamiento bifásico en las concentraciones de AU tras un ictus, con un nadir al que se llegaba a los 7 días del evento. Además encontraron que la magnitud del descenso de los niveles de AU era mayor en aquellos pacientes con infartos más graves y con peor pronóstico funcional posterior(179). No se observó que este comportamiento fuera secundario a cambios en la dieta, el volumen plasmático, ni que fuera dependiente del tratamiento administrado a los pacientes.

Como ya hemos dicho previamente los tiempos de recogida de la muestra en los principales estudios varía significativamente, y en nuestro estudio no se ha recogido de forma específica. Esto podría condicionar que pacientes con un ictus de mayor severidad, y por tanto con una mayor caída de las concentraciones de AU en los primeros días, el retraso en la extracción de sangre condicionara en nuestra muestra unos niveles de AU más bajos, favoreciendo la impresión de que los niveles de AU se asocian a un peor pronóstico. En cualquier caso este hecho hace que los resultados de los diferentes estudios sean menos comparables.

7.3 Ajuste por uso de diuréticos u otros fármacos

Otra limitación relevante en cuanto a la medida de los niveles de AU en nuestra muestra es la falta de ajuste por consumo de diuréticos, que pueden alterar las concentraciones de AU modificando su excreción. Asimismo tampoco recogimos el consumo de inhibidores de xantina oxidasa como el alopurinol u otros fármacos que pudieran modificar de forma exógena las concentraciones de AU en sangre.

7.4 Medidores de estrés oxidativo y otros metabolitos

La formación de AU en humanos se acompaña de la liberación de radicales libres que puede degradar la molécula a alantoina a través de un mecanismo no enzimático. A través de este marcador puede medirse el estrés oxidativo al que está sometido un paciente en un momento dado, de manera que se podría probar que los hallazgos encontrados en el estudio tienen relación con el estrés oxidativo(228). En el presente estudio no se recogió medida de la alantoína, ni de otros posibles marcadores de estrés oxidativo, que podrían contribuir a eliminar factores de confusión.

7.5 Volumen del infarto

Dada la relación con la gravedad del ictus con el metabolismo del AU en varios de los estudios que analizan la relación del AU con el ictus se recoge el volumen del infarto como variable significativa y factor corrector. En el presente estudio no se recoge la variable tamaño del infarto, lo que podría suponer algunas limitaciones en el análisis de los resultados.

7.6 Medida de pronóstico al alta y en un único momento

Un aspecto de especial relevancia en el estudio es la manera en la que se define el buen pronóstico y el tiempo que transcurre desde el ictus hasta dicha medida. EN el presente estudio se utilizó como medida de pronóstico una de las más extendidas que es la mRS, definiendo como buen pronóstico como 0-2 y mal pronóstico 3-6. En otros estudios se ha optado por medidas más directas como el fallecimiento o la escala de Mathews. Nos parece que la medida de la mRS es a día de hoy la más generalizada y que el punto de corte de 2 como buen pronóstico es el más habitual, por lo que se trata de la medida más apropiada, si bien no es la única opción.

En cuanto al momento en que se mide el pronóstico, en la presente tesis no se recoge el tiempo exacto transcurrido desde el evento hasta la medida de la mRS. Se decidió pasar la escala en el momento del alta, si bien este momento puede ser muy variable de unos pacientes a otros. Además no se midió el pronóstico funcional en otros tiempos, como sí se recogen en otros estudios que miden el pronóstico funcional a 90 días o a un año.

7.7 Otras limitaciones

En el presente estudio se decidió no incluir a los ictus hemorrágicos ni a los pacientes tratados con trombolíticos, ya que nos pareció que en estos 2 grupos de pacientes el comportamiento clínico y los aspectos fisiopatológicos podían tener implicaciones diferentes. También se decidió realizar un análisis agrupado, en lugar de dividir el análisis por sexos. Es posible que los resultados se vieran modificados si se realiza un análisis dependiente del sexo, como en Llull et al (228).

CONCLUSIONES

- El nivel de AU en el ictus isquémico agudo se asocia significativamente con el pronóstico funcional al alta.
- Esta relación es no lineal y asocia peor pronóstico a las concentraciones muy bajas o muy elevadas de AU.
- El subtipo etiológico de ictus no es un factor de confusión en esta asociación.
- El ictus de origen cardioembólico no se asocia a diferencias significativas en los niveles de AU respecto al ictus de origen aterotrombótico o lacunar.
- La elevación de la VSG, la leucocitosis, una edad elevada, el origen cardioembólico y la presencia de oclusión carotídea se asocian a peor pronóstico funcional al alta en pacientes con ictus isquémico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Graham S, Hickey R. Molecular Pathophysiology of stroke. In: Davis K, Charney D, editors. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. American College of Neuropsychopharmacology;
2. Alonso de Leciana M. Fisiopatología de la Isquemia Cerebral. Guía Neurológica: Enfermedad Cerebrovascular. Disponible en: <http://www.acnweb.org/guia/g8cap1.pdf>
3. Fisher M. The ischemic penumbra: identification, evolution and treatment concepts. Cerebrovasc Dis [Internet]. 2004 Jan [citado 2015 Oct 5];17 Suppl 1:1–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14694275>
4. Shah S. Stroke Pathophysiology. Foundation for Education and Research in Neurological Emergencies. [Internet]. [citado 2014 Oct 13]. Disponible en: <https://www.uic.edu/com/ferne/pdf/pathophys0501.pdf>
5. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, 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 [Internet]. 2013 Mar [citado 2014 Jul 9];44(3):870–947. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23370205>
6. Pathology | Internet Stroke Center [Internet]. [citado 2014 Oct 13]. Disponible en: <http://www.strokecenter.org/professionals/brain-anatomy/atherosclerosis-and-thrombus-formation/pathology/>
7. TJ D. Pathophysiology. In: HJM B, editor. Stroke Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 1992nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1992. p. 29.
8. Stary HC. Macrophages, macrophage foam cells, and eccentric intimal thickening in the coronary arteries of young children. Atherosclerosis [Internet]. 1987 Apr [citado 2014 Oct 13];64(2-3):91–108. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3606726>

9. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* [Internet]. 1993 Apr 29 [citado 2014 Oct 5];362(6423):801–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479518>
10. Hajjar D, Nicholson A. “Atherosclerosis.” *Am Sci*. 1995;460–7.
11. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* [Internet]. 1989 Apr 6 [citado 2014 Oct 13];320(14):915–24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2648148>
12. Gimbrone MA, Cybulsky MI, Kume N, Collins T, Resnick N. Vascular endothelium. An integrator of pathophysiological stimuli in atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1995 Jan 17 [citado 2014 Oct 13];748:122–31; discussion 131–2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7535025>
13. Hirsch J. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 3rd ed. Colman R, editor. Philadelphia: J.B. Lipincott; 1994.
14. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurg* [Internet]. 1992 Aug [citado 2014 Oct 2];77(2):169–84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1625004>
15. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part II: Mechanisms of damage and treatment. *J Neurosurg* [Internet]. 1992 Sep [citado 2014 Oct 2];77(3):337–54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1506880>
16. Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *Am J Pathol* [Internet]. 1995 Jan [citado 2014 Oct 13];146(1):3–15. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1870771&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
17. Choi DW. Ischemia-induced neuronal apoptosis. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 1996 Oct [citado 2014 Oct 13];6(5):667–72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8937832>
18. Brouns R, De Deyn PP. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2009 Jul [citado 2015 Aug

- 3];111(6):483–95. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19446389>
19. Ying W, Han SK, Miller JW, Swanson RA. Acidosis potentiates oxidative neuronal death by multiple mechanisms. *J Neurochem* [Internet]. 1999 Oct [citado 2014 Oct 13];73(4):1549–56. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10501200>
 20. Siesjö BK. Calcium in the brain under physiological and pathological conditions. *Eur Neurol* [Internet]. 1990 Jan [citado 2014 Oct 13];30 Suppl 2:3–9; discussion 39–41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2180715>
 21. Gürsoy-Ozdemir Y, Bolay H, Saribaş O, Dalkara T. Role of endothelial nitric oxide generation and peroxynitrite formation in reperfusion injury after focal cerebral ischemia. *Stroke* [Internet]. 2000 Aug [citado 2014 Oct 13];31(8):1974–80; discussion 1981. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926966>
 22. Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature* [Internet]. 2000 Oct 12 [citado 2014 Oct 13];407(6805):802–9. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11048732>
 23. Yuan J. Transducing signals of life and death. *Curr Opin Cell Biol* [Internet]. 1997 Apr [citado 2014 Oct 13];9(2):247–51. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9069264>
 24. Yang J, Liu X, Bhalla K, Kim CN, Ibrado AM, Cai J, et al. Prevention of apoptosis by Bcl-2: release of cytochrome c from mitochondria blocked. *Science* [Internet]. 1997 Feb 21 [citado 2014 Oct 13];275(5303):1129–32. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9027314>
 25. Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Genes Dev* [Internet]. 2001 Nov 15 [citado 2014 Oct 13];15(22):2922–33. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11711427>
 26. Benchoua A, Guégan C, Couriaud C, Hosseini H, Sampaio N, Morin D, et al. Specific caspase pathways are activated in the two stages of cerebral infarction. *J Neurosci* [Internet]. 2001 Sep 15 [citado 2014 Oct 13];21(18):7127–34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549723>

27. Krishnamurthi R V, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2013 Nov [citado 2014 Oct 10];1(5):e259–81. Disponible en:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4181351&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
28. Alvis N, Valenzuela MT. Los QALYs y DALYs como indicadores sintéticos de salud. *Rev Med Chil* [Internet]. Sociedad Médica de Santiago; 2010 Sep [citado 2014 Oct 8];138:83–7. Disponible en:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872010001000005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
29. Díaz-Guzmán J, Egido-Herrero JA, Gabriel-Sánchez R, Barberà G, Fuentes B, Fernández-Pérez C, et al. [Incidence of strokes in Spain. Methodological foundations of the Iberictus study]. *Rev Neurol* [Internet]. Jan [citado 2014 Oct 20];47(12):617–23. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19085876>
30. Morales JM, Bermejo FP, Benito-León J, Rivera-Navarro J, Trincado R, Gabriel S R, et al. Methods and demographic findings of the baseline survey of the NEDICES cohort: a door-to-door survey of neurological disorders in three communities from Central Spain. *Public Health* [Internet]. 2004 Sep [citado 2014 Oct 20];118(6):426–33. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15313596>
31. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* [Internet]. 1990 Apr [citado 2014 Oct 14];21(4):637–76. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2326846>
32. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* [Internet]. 1993 Jan [citado 2014 Jan 12];24(1):35–41. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7678184>
33. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* [Internet].

- 1991 Jun 22 [citado 2014 Jan 20];337(8756):1521–6. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1675378>
34. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* [Internet]. 1988 Sep [citado 2014 Oct 20];19(9):1083–92. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3413804>
35. Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere Á, Álvarez Sabín J. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. In: Díez-Tejedor E, SEN C ad hoc del G de E de E cerebrovasculares de la, editors. *Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento del ictus*. Prouss Science; 2004. p. 1–23.
36. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke* [Internet]. 2007 Nov [citado 2014 Aug 12];38(11):2979–84. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17901381>
37. Arsava EM, Ballabio E, Benner T, Cole JW, Delgado-Martinez MP, Dichgans M, et al. The Causative Classification of Stroke system: an international reliability and optimization study. *Neurology* [Internet]. 2010 Oct 5 [citado 2014 Oct 20];75(14):1277–84. Disponible en:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3013495&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
38. Desai JA, Abuzinadah AR, Imoukhuede O, Bernbaum ML, Modi J, Demchuk AM, et al. Etiologic Classification of TIA and Minor Stroke by A-S-C-O and Causative Classification System as Compared to TOAST Reduces the Proportion of Patients Categorized as Cause Undetermined. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2014 Oct 2 [citado 2014 Oct 20];38(2):121–6. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25278225>
39. Hart RG, Diener H-C, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 Apr [citado 2014 Nov 11];13(4):429–38. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24646875>
40. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke

- Project. Stroke [Internet]. 1994 Feb [citado 2015 Mar 16];25(2):333–7.
Disponibile en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8303740>
41. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. Stroke [Internet]. 2001 Dec 1 [citado 2015 Mar 16];32(12):2735–40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11739965>
 42. Lv Y, Fang X, Asmaro K, Liu H, Zhang X, Zhang H, et al. Five-year prognosis after mild to moderate ischemic stroke by stroke subtype: a multi-clinic registry study. PLoS One [Internet]. 2013 Jan [citado 2015 Mar 16];8(11):e75019. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3817184&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 43. Eriksson SE, Olsson JE. Survival and recurrent strokes in patients with different subtypes of stroke: a fourteen-year follow-up study. Cerebrovasc Dis [Internet]. 2001 Jan [citado 2015 Mar 16];12(3):171–80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11641580>
 44. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O’Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes : a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. Stroke [Internet]. 2000 May [citado 2015 Mar 16];31(5):1062–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10797166>
 45. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. Neurology [Internet]. 2004 Feb 24 [citado 2015 Mar 16];62(4):569–73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14981172>
 46. Wolf PA, D’Agostino RB. Secular trends in stroke in the Framingham study. Ann Epidemiol [Internet]. 1993 Sep [citado 2014 Oct 16];3(5):471–5. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/1047279793900980>
 47. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation [Internet]. 2014 Jan 21 [citado 2014 Jul 9];129(3):e28–292. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/129/3/e28>

48. Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* [Internet]. 2009 Apr [citado 2014 Oct 17];40(4):1082–90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19211488>
49. Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S, et al. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1998 Feb 1 [citado 2014 Oct 17];147(3):259–68. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9482500>
50. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke. The Framingham Study. *Stroke* [Internet]. 1993 Sep [citado 2014 Oct 17];24(9):1366–71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8362432>
51. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* [Internet]. 2008 Jan 29 [citado 2014 Jul 11];117(4):e25–146. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18086926>
52. Soler EP, Ruiz VC. Epidemiology and risk factors of cerebral ischemia and ischemic heart diseases: similarities and differences. *Curr Cardiol Rev* [Internet]. 2010 Aug [citado 2014 Oct 17];6(3):138–49. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2994106&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
53. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* [Internet]. 2010 Jul 10 [citado 2014 Oct 31];376(9735):112–23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20561675>
54. Kannel WB, Dawber TR, Sorlie P, Wolf PA. Components of blood pressure and risk of atherothrombotic brain infarction: the Framingham study. *Stroke* [Internet]. Jan [citado 2015 Mar 16];7(4):327–31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/960151>
55. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* [Internet]. 1991 Mar [citado 2015

- Feb 15];22(3):312–8. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2003301>
56. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* [Internet]. 2002 Dec 14 [citado 2015 Feb 2];360(9349):1903–13. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12493255>
 57. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* [Internet]. 1991 Jun 26 [citado 2015 Feb 24];265(24):3255–64. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2046107>
 58. Antikainen RL, Jousilahti P, Vanhanen H, Tuomilehto J. Excess mortality associated with increased pulse pressure among middle-aged men and women is explained by high systolic blood pressure. *J Hypertens* [Internet]. 2000 Apr [citado 2015 Mar 16];18(4):417–23. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10779092>
 59. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* [Internet]. 2000 Apr 24 [citado 2015 Mar 16];160(8):1085–9. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10789600>
 60. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* [Internet]. 2009 Jan [citado 2015 Mar 16];338:b1665. Disponible en:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2684577&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 61. Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* [Internet]. 2004 Apr [citado 2015 Mar 16];35(4):1024. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15053002>
 62. Cardiogenic brain embolism. Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* [Internet]. 1986 Jan [citado 2015 Mar 16];43(1):71–84. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3510609>

63. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano J V, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterri JL, et al. [Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. The PREV-ICTUS study]. *Rev española Cardiol* [Internet]. 2007 Jun [citado 2015 Mar 16];60(6):616–24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17580050>
64. A. Alwan, T. Armstrong, D. Bettcher, T. Boerma, F. Branca, J. C.Y. Ho CM, R. Martinez, V. Poznyak, G. Roglic, L. Riley, E. d'Espaignet, G. Stevens KT and GX. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization; 2011.
65. Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, Woo D, Schneider A, Alwell K, et al. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2005 Feb [citado 2015 Mar 16];28(2):355–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15677792>
66. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB, Engedal K, Fure B. Risk factors for and incidence of subtypes of ischemic stroke. *Funct Neurol* [Internet]. Jan [citado 2015 May 4];27(1):35–40. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3812758&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
67. Bezerra DC, Sharrett AR, Matsushita K, Gottesman RF, Shibata D, Mosley TH, et al. Risk factors for lacune subtypes in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Neurology* [Internet]. 2012 Jan 10 [citado 2015 Mar 16];78(2):102–8. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3466671&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
68. Hankey GJ, Anderson NE, Ting R-D, Veillard A-S, Romo M, Wosik M, et al. Rates and predictors of risk of stroke and its subtypes in diabetes: a prospective observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2013 Mar [citado 2015 Mar 16];84(3):281–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23085934>
69. Boronat M, Varillas VF, Saavedra P, Suárez V, Bosch E, Carrillo A, et al. Diabetes mellitus and impaired glucose regulation in the Canary Islands (Spain): prevalence and associated factors in the adult population of Telde, Gran Canaria. *Diabet Med* [Internet]. 2006 Feb [citado 2015 Mar 16];23(2):148–55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16433712>

70. De Pablos-Velasco PL, Martínez-Martín FJ, Molero R, Rodríguez-Perez F, García-Puente I, Caballero A. Patterns of prescription of hypoglycaemic drugs in Gran Canaria (Canary islands, Spain) and estimation of the prevalence of diabetes mellitus. *Diabetes Metab* [Internet]. 2005 Nov [citado 2015 Feb 8];31(5):457–62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16357789>
71. González Hernández A, Fabre Pi O, López Fernández JC, Díaz Nicolás S, Cabrera Hidalgo A. [Risk factors, etiology and prognosis in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus]. *Rev clínica española* [Internet]. 2008 Dec [citado 2015 Mar 16];208(11):546–50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19121264>
72. Balci K, Utku U, Asil T, Celik Y. Ischemic stroke in young adults: risk factors, subtypes, and prognosis. *Neurologist* [Internet]. 2011 Jan [citado 2015 Feb 21];17(1):16–20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21192186>
73. Lee J-D, Weng H-H, Wu C-Y, Wu H-M. Stroke risk factors and subtypes in different age groups: A hospital-based study. *Neurol India* [Internet]. 2010 Jan [citado 2015 Mar 16];58(6):863. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21150050>
74. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* [Internet]. 2014 Jun 7 [citado 2015 Feb 16];383(9933):1973–80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24613026>
75. Donahue RP, Rejman K, Rafalson LB, Dmochowski J, Stranges S, Trevisan M. Sex Differences in Endothelial Function Markers Before Conversion to Pre-Diabetes: Does the Clock Start Ticking Earlier Among Women?: The Western New York Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2007 Jan 26 [citado 2015 Mar 16];30(2):354–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17259507>
76. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet* [Internet]. Jan [citado 2015 Mar 15];346(8991-8992):1647–53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8551820>
77. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-

- analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* [Internet]. 2007 Dec 1 [citado 2015 Feb 1];370(9602):1829–39. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18061058>
78. Sanossian N, Saver JL, Navab M, Ovbiagele B. High-density lipoprotein cholesterol: an emerging target for stroke treatment. *Stroke* [Internet]. 2007 Mar [citado 2015 Mar 16];38(3):1104–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17255541>
 79. Lindenstrøm E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ* [Internet]. 1994 Jul 2 [citado 2015 Mar 16];309(6946):11–5. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2542648&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 80. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA* [Internet]. 2001 Jun 6 [citado 2015 Mar 16];285(21):2729–35. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11386928>
 81. Amarenco P, Labreuche J, Touboul P-J. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. *Atherosclerosis* [Internet]. 2008 Feb [citado 2015 Mar 16];196(2):489–96. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17923134>
 82. Amarenco P, Goldstein LB, Callahan A, Sillesen H, Hennerici MG, O'Neill BJ, et al. Baseline blood pressure, low- and high-density lipoproteins, and triglycerides and the risk of vascular events in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Atherosclerosis* [Internet]. 2009 Jun [citado 2015 Mar 16];204(2):515–20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18962621>
 83. Psaty BM, Anderson M, Kronmal RA, Tracy RP, Orchard T, Fried LP, et al. The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality: The Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2004 Oct [citado 2015 Mar 16];52(10):1639–47. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15450039>

84. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Aug 10 [citado 2015 Mar 16];355(6):549–59. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16899775>
85. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2010 Nov 13 [citado 2014 Nov 2];376(9753):1670–81. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2988224&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
86. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA* [Internet]. 2008 Nov 12 [citado 2015 Mar 16];300(18):2142–52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001625>
87. Asplund K, Karvanen J, Giampaoli S, Jousilahti P, Niemela M, Broda G, et al. Relative Risks for Stroke by Age, Sex, and Population Based on Follow-Up of 18 European Populations in the MORGAM Project. *Stroke* [Internet]. 2009 Jun 11 [citado 2015 Mar 16];40(7):2319–26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19520994>
88. Myint PK, Sinha S, Luben RN, Bingham SA, Wareham NJ, Khaw K-T. Risk factors for first-ever stroke in the EPIC-Norfolk prospective population-based study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* [Internet]. 2008 Dec [citado 2015 Mar 16];15(6):663–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18779737>
89. Dagenais GR, Yi Q, Lonn E, Sleight P, Ostergren J, Yusuf S. Impact of cigarette smoking in high-risk patients participating in a clinical trial. A substudy from the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* [Internet]. 2005 Feb [citado 2015 Mar 16];12(1):75–81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15703510>
90. Mannami T, Iso H, Baba S, Sasaki S, Okada K, Konishi M, et al. Cigarette Smoking and Risk of Stroke and its Subtypes Among Middle-Aged Japanese Men and Women: The JPHC Study Cohort I. *Stroke* [Internet]. 2004 May 27 [citado 2015 Mar 16];35(6):1248–53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15118170>

91. Nakayama T, Yokoyama T, Yoshiike N, Zaman MM, Date C, Tanaka H, et al. Population attributable fraction of stroke incidence in middle-aged and elderly people: contributions of hypertension, smoking and atrial fibrillation. *Neuroepidemiology* [Internet]. Jan [citado 2015 Mar 16];19(4):217–26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10859502>
92. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2010 Jul [citado 2015 Mar 16];8(7):917–32. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2928253&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
93. Iribarren C, Darbinian J, Klatsky AL, Friedman GD. Cohort Study of Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Risk of First Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2004 Jan [citado 2015 Mar 16];23(1-2):38–44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14739566>
94. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control* [Internet]. 1999 Jan [citado 2015 Mar 16];8(2):156–60. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1759715&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
95. You RX, Thrift AG, McNeil JJ, Davis SM, Donnan GA. Ischemic stroke risk and passive exposure to spouses' cigarette smoking. Melbourne Stroke Risk Factor Study (MERFS) Group. *Am J Public Health* [Internet]. 1999 Apr [citado 2015 Mar 16];89(4):572–5. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1508880&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
96. Dashe JF. Stroke prognosis in adults. In: Kasner S, Wilterdink J, editors. *UP TO DATE* [Internet]. 2014. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/stroke-prognosis-in-adults>
97. Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke. Neurologic and functional recovery the Copenhagen Stroke Study. *Phys Med Rehabil Clin N Am* [Internet]. 1999 Nov [citado 2014 Oct 28];10(4):887–906. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10573714>

98. Adams HP, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, 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* [Internet]. 1999 Jul 13 [citado 2014 Oct 28];53(1):126–31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10408548>
99. Weimar C, König IR, Kraywinkel K, Ziegler A, Diener HC. Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models. *Stroke* [Internet]. 2004 Jan [citado 2014 Oct 28];35(1):158–62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14684776>
100. Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, Lu M, Tilley BC, Broderick JP, et al. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology* [Internet]. 2000 Oct 10 [citado 2014 Oct 28];55(7):952–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11061250>
101. Saver JL, Altman H. Relationship between neurologic deficit severity and final functional outcome shifts and strengthens during first hours after onset. *Stroke* [Internet]. 2012 Jun [citado 2014 Oct 28];43(6):1537–41. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3509751&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
102. Baird AE, Dambrosia J, Janket S, Eichbaum Q, Chaves C, Silver B, et al. A three-item scale for the early prediction of stroke recovery. *Lancet* [Internet]. 2001 Jun 30 [citado 2014 Oct 28];357(9274):2095–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445104>
103. Vogt G, Laage R, Shuaib A, Schneider A. Initial lesion volume is an independent predictor of clinical stroke outcome at day 90: an analysis of the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) database. *Stroke* [Internet]. 2012 May [citado 2014 Oct 28];43(5):1266–72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22403046>
104. Schiemanck SK, Kwakkel G, Post MWM, Prevo AJH. Predictive value of ischemic lesion volume assessed with magnetic resonance imaging for neurological deficits and functional outcome poststroke: A critical review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair* [Internet]. 2006 Dec [citado 2014 Oct

- 28];20(4):492–502. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082505>
105. Schiemanck SK, Kwakkel G, Post MWM, Kappelle LJ, Prevo AJH. Predicting long-term independency in activities of daily living after middle cerebral artery stroke: does information from MRI have added predictive value compared with clinical information? *Stroke* [Internet]. 2006 Apr [citado 2014 Oct 28];37(4):1050–4. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16497980>
 106. Steiner T, Mendoza G, De Georgia M, Schellinger P, Holle R, Hacke W. Prognosis of stroke patients requiring mechanical ventilation in a neurological critical care unit. *Stroke* [Internet]. 1997 Apr [citado 2014 Oct 28];28(4):711–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9099184>
 107. Knoflach M, Matosevic B, Rücker M, Furtner M, Mair A, Wille G, et al. Functional recovery after ischemic stroke--a matter of age: data from the Austrian Stroke Unit Registry. *Neurology* [Internet]. 2012 Jan 24 [citado 2014 Oct 28];78(4):279–85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22238419>
 108. Baztán JJ, Pérez-Martínez DA, Fernández-Alonso M, Aguado-Ortego R, Bellando-Alvarez G, de la Fuente-González AM. [Prognostic factors of functional recovery in very elderly stroke patients. A one-year follow-up study]. *Rev Neurol* [Internet]. Jan [citado 2014 Nov 3];44(10):577–83. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17523114>
 109. Lieberman D, Lieberman D. Rehabilitation following stroke in patients aged 85 and above. *J Rehabil Res Dev* [Internet]. Jan [citado 2014 Nov 3];42(1):47–53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15742249>
 110. Sumer MM, Ozdemir I, Tascilar N. Predictors of outcome after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2003 Apr [citado 2014 Oct 28];107(4):276–80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12675701>
 111. Nedeltchev K, der Maur TA, Georgiadis D, Arnold M, Caso V, Mattle HP, et al. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2005 Feb [citado 2014 Oct 28];76(2):191–5. Disponible en:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1739502&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

112. Pohjasvaara T, Vataja R, Leppävuori A, Kaste M, Erkinjuntti T. Cognitive functions and depression as predictors of poor outcome 15 months after stroke. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2002 Jan [citado 2014 Nov 3];14(3-4):228–33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12403956>
113. Whiteley W, Chong WL, Sengupta A, Sandercock P. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* [Internet]. 2009 May [citado 2014 Oct 30];40(5):e380–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286602>
114. Chamorro a., Obach V, Cervera a., Revilla M, Deulofeu R, Aponte JH. Prognostic Significance of Uric Acid Serum Concentration in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2002 Apr 1 [citado 2014 Jan 16];33(4):1048–52. Disponible en: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/hs0402.105927>
115. Lee S-H, Heo SH, Kim J-H, Lee D, Lee JS, Kim YS, et al. Effects of Uric Acid Levels on Outcome in Severe Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator. *Eur Neurol* [Internet]. 2013 Dec 17 [citado 2014 Jan 16];71(3-4):132–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356095>
116. 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* [Internet]. 2003 Aug [citado 2014 Jan 16];34(8):1951–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12843346>
117. MAHONEY FI, BARTHEL DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J* [Internet]. 1965 Mar [citado 2014 Oct 31];14:61–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14258950>
118. De Haan R, Limburg M, Schuling J, Broeshart J, Jonkers L, van Zuylen P. [Clinimetric evaluation of the Barthel Index, a measure of limitations in daily activities]. *Ned Tijdschr Geneesk* [Internet]. 1993 May 1 [citado 2015 May 14];137(18):917–21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8492836>
119. D'Olhaberriague L, Litvan I, Mitsias P, Mansbach HH. A reappraisal of reliability and validity studies in stroke. *Stroke* [Internet]. 1996 Dec [citado 2015 May 14];27(12):2331–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8969803>

120. Del Olmo A. Valoración Neurofuncional. En: Duque San Juan P, editor. Master en Neuropsicología. U.P.O. Sevilla; 2015. p. 1–33.
121. KATZ S, FORD AB, MOSKOWITZ RW, JACKSON BA, JAFFE MW. STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION. JAMA [Internet]. 1963 Sep 21 [citado 2015 Feb 23];185:914–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14044222>
122. Alvarez Solar M, de Alaiz Rojo AT, Brun Gurpegui E, Cabañeros Vicente JJ, Calzón Frechoso M, Cosío Rodríguez I, et al. [Functional capacity of patients over 65 according to the Katz index. Reliability of the method]. Aten Primaria [Internet]. 1992 Oct 15 [citado 2015 May 14];10(6):812–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1457702>
123. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke [Internet]. 1988 May 1 [citado 2015 May 4];19(5):604–7. Disponible en: http://stroke.ahajournals.org/content/19/5/604.abstract?ijkey=1f41d01160955187db8c90cf1f3a619e0b5e2e08&keytype=tf_ipsecsha
124. Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. Stroke [Internet]. 1988 Dec [citado 2015 May 14];19(12):1497–500. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3201508>
125. New PW, Buchbinder R. Critical appraisal and review of the Rankin scale and its derivatives. Neuroepidemiology [Internet]. 2006 Jan [citado 2015 May 14];26(1):4–15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16272826>
126. Bermejo Pareja F, Porta-Etessam J, Castilla Rilo J, Díaz Guzmán J, Martínez-Martín P. Escalas Funcionales. Más de Cien Escalas en Neurología. Serie de Manuales. Biblioteca Aula Médica; 2008.
127. Jin M, Yang F, Yang I. Uric Acid, Hyperuricemia and Vascular Diseases Ming. Front Biosci. 2012;17(2):656–69.
128. Kim SY, De Vera MA, Choi HK. Gout and mortality. Clin Exp Rheumatol [Internet]. Jan [citado 2015 Jan 20];26(5 Suppl 51):S115–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19026153>

129. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, Grandits G, Kuller LH. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med* [Internet]. 2008 May 26 [citado 2015 Jan 20];168(10):1104–10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18504339>
130. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, Castelli WP. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 1988 Jan [citado 2015 Jan 20];41(3):237–42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3339376>
131. Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. *Am J Cardiol* [Internet]. 2001 Jun 15 [citado 2015 Jan 20];87(12):1411–4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11397367>
132. Schretlen DJ, Inscore a B, Vannorsdall TD, Kraut M, Pearlson GD, Gordon B, et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology* [Internet]. 2007 Oct 2 [citado 2014 Jan 16];69(14):1418–23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17909154>
133. Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* [Internet]. 1998 Mar [citado 2014 Jan 16];29(3):635–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9506605>
134. Wen CP, David Cheng T-Y, Chan HT, Tsai MK, Chung W-SI, Tsai SP, et al. Is high serum uric acid a risk marker or a target for treatment? Examination of its independent effect in a large cohort with low cardiovascular risk. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2010 Aug [citado 2015 Jan 20];56(2):273–88. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20605302>
135. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, Alfthan G, Lakka H-M, Lakka TA, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* [Internet]. 2004 Jul 26 [citado 2015 Jan 20];164(14):1546–51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15277287>
136. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* [Internet]. 1999 Jul 6 [citado 2014 Jan 16];131(1):7–13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10391820>

137. Jin M, Yang F, Yang I, Yin Y, Luo JJ, Wang H, et al. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases. *Front Biosci (Landmark Ed)* [Internet]. 2012 Jan [citado 2014 Jan 27];17:656–69. Disponible en:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3247913&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
138. Wu X, Wakamiya M, Vaishnav S, Geske R, Montgomery C, Jones P, et al. Hyperuricemia and urate nephropathy in urate oxidase-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1994 Jan 18 [citado 2015 Jan 20];91(2):742–6. Disponible en:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=43025&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
139. Wu XW, Muzny DM, Lee CC, Caskey CT. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol* [Internet]. 1992 Jan [citado 2015 Jan 20];34(1):78–84. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1556746>
140. Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, Hosoda Y, Sakuma K, Matuoka Y, et al. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *J Epidemiol* [Internet]. 2000 Nov [citado 2015 Jan 20];10(6):403–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11210110>
141. Christen P, Peacock WC, Christen AE, Wacker WE. Urate oxidase in primate phylogenesis. *Eur J Biochem* [Internet]. 1970 Jan [citado 2015 Jan 20];12(1):3–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4984995>
142. Watanabe S, Kang D-H, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* [Internet]. 2002 Sep [citado 2015 Jan 20];40(3):355–60. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12215479>
143. Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 May 12 [citado 2015 Jan 30];364(19):1844–54. Disponible en:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3437249&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
144. Emmerson BT. Effect of oral fructose on urate production. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1974 May [citado 2015 Jan 30];33(3):276–80. Disponible en:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1006256&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

145. Patterson RA, Horsley ETM, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *J Lipid Res* [Internet]. 2003 Mar [citado 2015 Feb 14];44(3):512–21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12562831>
146. Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem* [Internet]. 1991 May 5 [citado 2015 Jan 24];266(13):8604–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2022672>
147. Kang D-H, Park S-K, Lee I-K, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2005 Dec [citado 2015 Feb 14];16(12):3553–62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16251237>
148. Long C-L, Qin X-C, Pan Z-Y, Chen K, Zhang Y-F, Cui W-Y, et al. Activation of ATP-sensitive potassium channels protects vascular endothelial cells from hypertension and renal injury induced by hyperuricemia. *J Hypertens* [Internet]. 2008 Dec [citado 2015 Feb 14];26(12):2326–38. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19008712>
149. Farquharson CAJ, Butler R, Hill A, Belch JJF, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* [Internet]. 2002 Jul 9 [citado 2015 Jan 15];106(2):221–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12105162>
150. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt D V, Reaveley DA, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* [Internet]. 2002 Jun 4 [citado 2015 Feb 14];105(22):2619–24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12045167>
151. Busso N, So A. Mechanisms of inflammation in gout. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2010 Jan [citado 2015 Feb 14];12(2):206. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2888190&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
152. Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* [Internet]. 2003 Oct 2 [citado 2015

- Feb 14];425(6957):516–21. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14520412>
153. So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2007 Jan [citado 2014 Dec 12];9(2):R28. Disponible en:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1906806&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 154. Ginsberg MH, Kozin F, O'Malley M, McCarty DJ. Release of platelet constituents by monosodium urate crystals. *J Clin Invest* [Internet]. 1977 Nov [citado 2015 Feb 14];60(5):999–1007. Disponible en:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=372451&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>
 155. Heinig M, Johnson RJ. Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2006 Dec [citado 2015 Feb 9];73(12):1059–64. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17190309>
 156. Kim YS, Guevara JP. Hyperuricemia and Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(7):885–92.
 157. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007 Jan [citado 2015 Feb 9];18(1):287–92. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167112>
 158. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, Saronio P, Esposito A, Timio M. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2010 Aug [citado 2015 Feb 9];56(2):264–72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385436>
 159. Bellomo G, Berardi P, Saronio P, Verdura C, Esposito A, Laureti A, et al. Microalbuminuria and uric acid in healthy subjects. *J Nephrol* [Internet]. Jan [citado 2015 Feb 9];19(4):458–64. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17048203>
 160. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* [Internet]. 2002 Dec 17

[citado 2015 Jan 28];106(25):3143–421. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12485966>

161. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* [Internet]. 2001 Nov [citado 2015 Jan 24];38(5):1101–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11711505>
162. Kim SY, Guevara JP, Kim KM. Hyperuricemia and Coronary Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res*. 2010;62(2):170–80.
163. Wheeler JG, Juzwishin KDM, Eiriksdottir G, Gudnason V, Danesh J. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2005 Mar [citado 2015 Feb 9];2(3):e76. Disponible en:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1069667&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
164. De Luca G, Secco GG, Santagostino M, Venegoni L, Iorio S, Cassetti E, et al. Uric acid does not affect the prevalence and extent of coronary artery disease. Results from a prospective study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2012 May [citado 2015 Feb 9];22(5):426–33. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21186110>
165. Constantinescu R, Zetterberg H. Urate as a marker of development and progression in Parkinson's disease. *Drugs Today (Barc)* [Internet]. 2011 May [citado 2015 Feb 13];47(5):369–80. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22013567>
166. Alonso A, Sovell KA. Gout, hyperuricemia, and Parkinson's disease: a protective effect? *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2010 Apr [citado 2015 Feb 13];12(2):149–55. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20425025>
167. Annanmaki T, Muuronen A, Murros K. Low plasma uric acid level in Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2007 Jun 15 [citado 2015 Feb 13];22(8):1133–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443703>
168. Schlesinger I, Schlesinger N. Uric acid in Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2008 Sep 15 [citado 2015 Feb 13];23(12):1653–7. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18618666>

169. Auinger P, Kiebertz K, McDermott MP. The relationship between uric acid levels and Huntington's disease progression. *Mov Disord* [Internet]. 2010 Jan 30 [citado 2015 Feb 13];25(2):224–8. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2831113&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
170. 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* [Internet]. 2014 Feb [citado 2015 Feb 17];232(2):265–70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24468137>
171. Chao T-F, Liu C-J, Chen S-J, Wang K-L, Lin Y-J, Chang S-L, et al. Hyperuricemia and the risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation - Could it refine clinical risk stratification in AF? *Int J Cardiol* [Internet]. 2014 Jan 1 [citado 2014 Jan 16];170(3):344–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24290426>
172. Waring WS. Uric acid: an important antioxidant in acute ischaemic stroke. *QJM* [Internet]. 2002 Oct [citado 2015 Mar 15];95(10):691–3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12324642>
173. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis* [Internet]. 2000 Jan [citado 2014 Jan 20];148(1):131–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10580179>
174. Kanemitsu H, Tamura A, Kirino T, Karasawa S, Sano K, Iwamoto T, et al. Xanthine and uric acid levels in rat brain following focal ischemia. *J Neurochem* [Internet]. 1988 Dec [citado 2015 Mar 15];51(6):1882–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3183665>
175. Romanos E, Planas AM, Amaro S, Chamorro A. Uric acid reduces brain damage and improves the benefits of rt-PA in a rat model of thromboembolic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* [Internet]. 2007 Jan [citado 2014 Jan 16];27(1):14–20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16596120>
176. Zhang B, Gao C, Yang N, Zhang W, Song X, Yin J, et al. Is elevated SUA associated with a worse outcome in young Chinese patients with acute cerebral ischemic stroke? *BMC Neurol* [Internet]. 2010 Jan;10:82. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2949608&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

177. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Tziomalos K, Sileli M, Savvatanos S, Kakafika A, et al. Serum uric acid as an independent predictor of early death after acute stroke. *Circ J* [Internet]. 2007 Jul [citado 2014 Jan 16];71(7):1120–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17587721>
178. Miedema I, Uyttenboogaart M, Koch M, Kremer B, de Keyser J, Luijckx G-J. Lack of association between serum uric acid levels and outcome in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* [Internet]. 2012 Aug 15 [citado 2014 Jan 16];319(1-2):51–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22633441>
179. Brouns R, Wauters A, Van De Vijver G, De Surgeloose D, Sheorajpanday R, De Deyn PP. Decrease in uric acid in acute ischemic stroke correlates with stroke severity, evolution and outcome. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2010 Mar [citado 2014 Jan 16];48(3):383–90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20020821>
180. Hong JM, Bang OY, Chung C-S, Joo IS, Gwag BJ, Ovbiagele B. Influence of recanalization on uric acid patterns in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2010 Jan [citado 2015 Mar 15];29(5):431–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20203485>
181. Chamorro A, Amaro S, Castellanos M, Segura T, Arenillas J, Martí-Fàbregas J, et al. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 May [citado 2014 Oct 23];13(5):453–60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24703208>
182. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke* [Internet]. 2007 Mar [citado 2014 Jan 21];38(3):1091–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17272767>
183. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* [Internet]. 1957 May [citado 2014 Jan 21];2(5):200–15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13432835>
184. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* [Internet]. 1988 May [citado 2014 Jan 21];19(5):604–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3363593>

185. Morgan JA, Tatar JF. Calculation of the Residual Sum of Squares for all Possible Regressions. *Technometrics* [Internet]. 1972 May 1 [citado 2015 Jul 24];14(2):317–25. Disponible en: http://www.researchgate.net/publication/254331770_Calculation_of_the_Residual_Sum_of_Squares_for_All_Possible_Regressions
186. Hastie T, Tibshirani R. Generalized Additive Models. *Stat Sci* [Internet]. Institute of Mathematical Statistics; 1986 Aug 1 [citado 2015 Jul 24];1(3):297–310. Disponible en: <http://projecteuclid.org/euclid.ss/1177013604>
187. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. [Internet]. Viena, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2014. Disponible en: <http://www.r-project.org/>
188. Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM, Arauz A, Orozco-Valera DR, Ochoa-Guzmán A, et al. Serum uric acid and outcome after acute ischemic stroke: PREMIER study. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2013 Jan [citado 2014 Jan 16];35(2):168–74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23446426>
189. Love S. Oxidative stress in brain ischemia. *Brain Pathol* [Internet]. 1999 Jan [citado 2014 Jan 27];9(1):119–31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9989455>
190. Warner DS, Sheng H, Batinić-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. *J Exp Biol* [Internet]. 2004 Aug [citado 2014 Jan 26];207(Pt 18):3221–31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15299043>
191. Zhang B, Gao C, Yang N, Zhang W, Song X, Yin J, et al. Is elevated SUA associated with a worse outcome in young Chinese patients with acute cerebral ischemic stroke? *BMC Neurol* [Internet]. 2010 Jan [citado 2015 Mar 15];10(1):82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20849639>
192. Dawson J, Lees KR, Weir CJ, Quinn T, Ali M, Hennerici MG, et al. Baseline serum urate and 90-day functional outcomes following acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2009 Jan [citado 2015 Mar 15];28(2):202–3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19571532>
193. Seet RCS, Kasiman K, Gruber J, Tang S-Y, Wong M-C, Chang H-M, et al. Is uric acid protective or deleterious in acute ischemic stroke? A prospective cohort

- study. *Atherosclerosis* [Internet]. 2010 Mar [citado 2014 Jan 16];209(1):215–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758590>
194. Wang Z, Lin Y, Liu Y, Chen Y, Wang B, Li C, et al. Serum Uric Acid Levels and Outcomes After Acute Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2015 Mar 7 [citado 2015 Jun 30]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25744569>
 195. Yu ZF, Bruce-Keller AJ, Goodman Y, Mattson MP. Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture, and against focal ischemic brain injury in vivo. *J Neurosci Res* [Internet]. 1998 Sep 1 [citado 2014 Jan 16];53(5):613–25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9726432>
 196. Huang J, Hu D, Wang Y, Zhang D, Qu Y. Dose-response relationship of serum uric acid levels with risk of stroke mortality. *Atherosclerosis* [Internet]. 2014 May [citado 2015 Feb 17];234(1):1–3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24583498>
 197. Johnson RJ, Kang D-H, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* [Internet]. 2003 Jun [citado 2015 Aug 16];41(6):1183–90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12707287>
 198. De Scheerder IK, van de Kraay AM, Lamers JM, Koster JF, de Jong JW, Serruys PW. Myocardial malondialdehyde and uric acid release after short-lasting coronary occlusions during coronary angioplasty: potential mechanisms for free radical generation. *Am J Cardiol* [Internet]. 1991 Aug 1 [citado 2015 Aug 9];68(4):392–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1858682>
 199. Brigden ML. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. *Am Fam Physician* [Internet]. 1999 Oct 1 [citado 2015 Aug 13];60(5):1443–50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10524488>
 200. Ye J, Zhang J, Kong Y, Xu T, Zou T, Zhang Y, et al. [Relationship between white blood cell count, neutrophils ratio and erythrocyte sedimentation rate and short clinical outcomes among patients with acute ischemic stroke at hospital admission]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* [Internet]. 2012 Sep [citado 2015 Aug 13];33(9):956–60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23290811>

201. Balestrino M, Partinico D, Finocchi C, Gandolfo C. White blood cell count and erythrocyte sedimentation rate correlate with outcome in patients with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. Jan [citado 2015 Aug 13];7(2):139–44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17895071>
202. Swartz JE, Jacobson BF, Connor MD, Bernstein PL, Fritz VU. Erythrocyte sedimentation rate as a marker of inflammation and ongoing coagulation in stroke and transient ischaemic attack. *S Afr Med J* [Internet]. 2005 Aug [citado 2015 Aug 13];95(8):607–12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16201006>
203. Zhu A, Zou T, Xiong G, Zhang J. Association of uric acid with traditional inflammatory factors in stroke. *Int J Neurosci* [Internet]. 2015 May 22 [citado 2015 Aug 3]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26001205>
204. Lodder J, Krijne-Kubat B, Broekman J. Cerebral hemorrhagic infarction at autopsy: cardiac embolic cause and the relationship to the cause of death. *Stroke* [Internet]. Jan [citado 2015 Aug 13];17(4):626–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3738943>
205. Caplan LR, Hier DB, D'Cruz I. Cerebral embolism in the Michael Reese Stroke Registry. *Stroke* [Internet]. Jan [citado 2015 Aug 13];14(4):530–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6658927>
206. Díez-Tejedor E, del Brutto O, Alvarez Sabín J, Muñoz M, Abiusi G. [Classification of the cerebrovascular diseases. Iberoamerican Cerebrovascular diseases Society]. *Rev Neurol* [Internet]. Jan [citado 2015 Aug 12];33(5):455–64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11727215>
207. Erabi Y, Kouhisa Y, Murakami S, Okada Y, Hidaka S, Nakagawa I. [Subtypes of acute ischemic stroke and neurological prognosis]. *Masui* [Internet]. 2014 Jan [citado 2015 Aug 13];63(1):68–73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24558934>
208. Gijsberts CM, Groenewegen KA, Hofer IE, Eijkemans MJC, Asselbergs FW, Anderson TJ, et al. Race/Ethnic Differences in the Associations of the Framingham Risk Factors with Carotid IMT and Cardiovascular Events. *PLoS One* [Internet]. 2015 Jan [citado 2015 Jul 4];10(7):e0132321. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4489855&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

209. Zhang X, Zhang J, Peng Y, Xu Y, Zhang Y. [Association between serum uric acid and short-term clinical outcome among patients with acute stroke]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* [Internet]. 2012 May [citado 2014 Jan 16];33(5):529–33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22883185>
210. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* [Internet]. 2001 Nov [citado 2015 Aug 13];24(6):691–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11768729>
211. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* [Internet]. 1999 Mar 16 [citado 2015 Mar 30];130(6):461–70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10075613>
212. Çağlı K, Turak O, Canpolat U, Özcan F, Tok D, Mendi MA, et al. Association of Serum Uric Acid Level With Blood Pressure Variability in Newly Diagnosed Essential Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2015 Aug 7 [citado 2015 Aug 10]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26252718>
213. Yokokawa H, Fukuda H, Suzuki A, Fujibayashi K, Naito T, Uehara Y, et al. Association Between Serum Uric Acid Levels/Hyperuricemia and Hypertension Among 85,286 Japanese Workers. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2015 Jul 25 [citado 2015 Aug 13]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26212524>
214. Lipton SA, Kim WK, Choi YB, Kumar S, D’Emilia DM, Rayudu P V, et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1997 May 27 [citado 2015 Aug 13];94(11):5923–8. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=20882&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
215. Kruman II, Culmsee C, Chan SL, Kruman Y, Guo Z, Penix L, et al. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci* [Internet]. 2000 Sep 15 [citado 2015 Aug 6];20(18):6920–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10995836>

216. Outinen PA, Sood SK, Liaw PC, Sarge KD, Maeda N, Hirsh J, et al. Characterization of the stress-inducing effects of homocysteine. *Biochem J* [Internet]. 1998 May 15 [citado 2015 Aug 13];332 (Pt 1:213–21. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1219470&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

217. Huang RF, Huang SM, Lin BS, Wei JS, Liu TZ. Homocysteine thiolactone induces apoptotic DNA damage mediated by increased intracellular hydrogen peroxide and caspase 3 activation in HL-60 cells. *Life Sci* [Internet]. 2001 May 11 [citado 2015 Aug 13];68(25):2799–811. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11432446>

218. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* [Internet]. Jan [citado 2015 Aug 13];288(16):2015–22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12387654>

219. Catena C, Colussi G, Nait F, Capobianco F, Sechi LA. Elevated Homocysteine Levels Are Associated With the Metabolic Syndrome and Cardiovascular Events in Hypertensive Patients. *Am J Hypertens* [Internet]. 2015 Jul [citado 2015 Aug 10];28(7):943–50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25498997>

220. Ji Y, Song B, Xu Y, Fang H, Wu J, Sun S, et al. Prognostic significance of homocysteine levels in acute ischemic stroke: A prospective cohort study. *Curr Neurovasc Res* [Internet]. 2015 Aug 7 [citado 2015 Aug 13]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26256006>

221. Choi ST, Kim JS, Song J-S. Elevated serum homocysteine levels were not correlated with serum uric acid levels, but with decreased renal function in gouty patients. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2014 Jun [citado 2015 Aug 10];29(6):788–92. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4055811&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

222. Ciarla S, Giorgini P, Struglia M, Striuli R, Necozone S, Desideri G, et al. Associations between low levels of serum uric acid and cardiometabolic parameters. *Arch Physiol Biochem* [Internet]. 2015 Aug 6 [citado 2015 Aug 10];1–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26247306>

223. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC, Cigarroa JE, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation:

- A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 Mar 28 [citado 2014 Jul 16];64(21):e1–76. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24685669>
224. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* [Internet]. 2010 Oct [citado 2015 Aug 16];12(10):1360–420. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876603>
 225. Tang R-B, Dong J-Z, Yan X-L, Du X, Kang J-P, Wu J-H, et al. Serum uric acid and risk of left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Can J Cardiol* [Internet]. 2014 Nov [citado 2015 Aug 3];30(11):1415–21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25442440>
 226. Numa S, Hirai T, Nakagawa K, Ohara K, Fukuda N, Nozawa T, et al. Hyperuricemia and transesophageal echocardiographic thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation at clinically low-intermediate risk. *Circ J* [Internet]. 2014 Jan [citado 2015 Aug 16];78(7):1600–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24805815>
 227. Dimitroula H V, Hatzitolios AI, Karvounis HI. The role of uric acid in stroke: the issue remains unresolved. *Neurologist* [Internet]. 2008 Jul [citado 2014 Jan 16];14(4):238–42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18617849>
 228. Llull L, Laredo C, Renú A, Pérez B, Vila E, Obach V, et al. Uric Acid Therapy Improves Clinical Outcome in Women With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2015 Jul 9 [citado 2015 Jul 16];46(8):2162–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26159792>
 229. Amaro S, Cánovas D, Castellanos M, Gállego J, Martí-Fèbregas J, Segura T, et al. The URICO-ICTUS study, a phase 3 study of combined treatment with uric acid and rtPA administered intravenously in acute ischaemic stroke patients within the first 4.5 h of onset of symptoms. *Int J Stroke* [Internet]. 2010 Aug [citado 2014 Jan 16];5(4):325–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20636718>
 230. Jossa F, Farinaro E, Panico S, Krogh V, Celentano E, Galasso R, et al. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study. *J Hum Hypertens* [Internet].

- 1994 Sep [citado 2015 Aug 16];8(9):677–81. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7807497>
231. Schlotte V, Sevanian A, Hochstein P, Weithmann KU. Effect of uric acid and chemical analogues on oxidation of human low density lipoprotein in vitro. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 1998 Nov 1 [citado 2015 Aug 16];25(7):839–47. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9823550>
232. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* [Internet]. 2005 May [citado 2015 Aug 16];67(5):1739–42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15840020>
233. Cherubini A, Polidori MC, Bregnocchi M, Pezzuto S, Cecchetti R, Ingegneri T, et al. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke* [Internet]. 2000 Oct [citado 2014 Jan 20];31(10):2295–300. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11022053>
234. Amaro S, Soy D, Obach V, Cervera A, Planas AM, Chamorro A. A pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke. *Stroke* [Internet]. 2007 Jul [citado 2015 Aug 16];38(7):2173–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17525395>