



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

Determinación de ácido úrico como factor pronóstico de mortalidad en el paciente crítico con cardiopatía isquémica hospitalizado en la Unidad de Cuidados intensivos del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos en el periodo de marzo del 2016 a febrero del 2017.

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA
DRA ANDREA ALARCON GARCIA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO

ASESOR DE TESIS
DR CESAR AUGUSTO GONZALEZ LOPEZ

NUMERO DE REGISTRO
158.2017

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR DANIEL ANTONIO RODRIGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DRA FLOR MARIA GUADALUPE AVILA FEMATT
JEFE DE ENSEÑANZA MEDICA

DRA MARTHA EUNICE RODRIGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACION

PEDRO EDUARDO ALVARADO RUBIO
PROFESOR TITULAR

DR. GONZALEZ LOPEZ CESAR AUGUSTO
ASESOR DE TESIS

RESUMEN

La hiperuricemia, por encima de 8 mg/dL en sangre en hombres y superior a 7 mg/dL en mujeres, Es considerado un marcador de estrés oxidativo, y por tanto, un predictor de daño miocárdico y peor evolución de los pacientes cardiopata asociándose de forma potente con todas las manifestaciones de la enfermedad cardiovascular: enfermedad arterial periférica, enfermedad coronaria, ictus, demencia vascular o preeclampsia sin embargo A pesar de las numerosas evidencias que relacionan la hiperuricemia con las distintas expresiones clínicas de la enfermedad cardiovascular y con el riesgo cardiovascular en sí, ha existido una permanente controversia sobre la importancia y si este representa un factor directo de toxicidad cardiaca que implique una mala evolución, o si es una consecuencia de la insuficiencia cardiaca, que a medida que avanza provoca más estrés oxidativo en el organismo. 1,2,3

La cardiopatía isquémica crónica es un síndrome clínico frecuentemente atendido en las unidades de cuidados intensivos del país cuya prevalencia incrementa con la edad y que será cada vez más frecuente conforme se presente el proceso de envejecimiento poblacional. La incidencia de la insuficiencia cardiaca por cardiopatía isquémica se estima en medio millón de nuevos anualmente y es la causa de 20% de los ingresos hospitalarios de las personas ancianas. En la última década, la tasa de hospitalizaciones por esta causa se incrementó en 159%. Se trata de una enfermedad incapacitante y mortal. Los estudios basados en encuestas comunitarias muestran que de 30 a 40% de los pacientes mueren en el primer año tras establecerse el diagnóstico y entre 60 y 70%, dentro de los cinco años siguientes por lo que establecer la relación del ácido úrico y la mortalidad asociada en paciente cardiopata isquémico considerado como crítico y evidentemente descompensado en su función cardiaca establecería pautas para considerar manejos terapéuticos que incidan en la misma usando únicamente un parámetro de fácil acceso en cualquier hospital que no representa un desgaste económico a las instituciones puesto que es un recurso disponible y usado en la evaluación paraclínica del paciente. Por lo que se procedio a la determinación de ácido úrico inicial en paciente crítico cardiopata en la población de pacientes derechohabientes y adscritos al Hospital regional Licenciado Adolfo López Mateos ISSSTE en México, Distrito Federal en el periodo comprendido del marzo del 2016 a febrero del 2017.

Material y métodos

Se planteo la hipótesis de que Las concentraciones séricas de ácido úrico es un factor pronóstico independiente de mortalidad en paciente crítico con cardiopatía isquémica crónica por lo que se propuso como objetivo general de la investigación determinar la relación existente entre las concentraciones elevadas de ácido úrico y la mortalidad en pacientes críticos con cardiopatía isquémica. Para dichos fines se incluyeron Pacientes críticos definidos con riesgo momentáneo o continuo de perder la vida o deterioro importante de la calidad de vida por una condición especifica configurando un estado de gravedad persistente que requiere monitorización y tratamiento continuado; cuya causa de ingreso a la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE sea desencadenada por cardiopatía isquémica durante el periodo comprendido de marzo del 2016 a febrero del 2017 excluyendose Pacientes procedentes de otras unidades hospitalarias que no tengan determinaciones iniciales de acido úrico especificadas en resúmenes clínicos y eliminandose los que se genere su egreso por cualquier motivo antes de la determinación inicial de ácido úrico. Al final de la investigacion no se elimino o excluyo paciente alguno. Se procedió a la determinación en sangre venosa de las concentraciones de ácido úrico en todo paciente con críticos cuya causa de ingreso a la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE sea desencadenada por cardiopatía con la finalidad de realizar una tabla de registro de datos para recolección de información que incluyo sexo, edad, diagnostico determinación inicial de ácido úrico y diaria hasta su egreso, diagnostico electrocardiográfico inicial y diagnostico definitivo. Posteriormente se procedió a análisis estadístico en el paquete SPSS y excel usando las destinadas para pruebas no paramétricas T de students.

Resultados

Se realizó análisis estadístico con prueba de t de Student el cual apreció $t = -2.17$ con valor crítico de 2.17 y un valor de P (t menor de t) de dos colas de 0.05 . Con dichos datos se permitió el rechazo de la hipótesis nula y se concluyó que hay diferencia estadísticamente significativa de las concentraciones iniciales y finales de ácido úrico en pacientes con pronóstico vital malo a corto plazo.

SUMMARY

Hyperuricemia, above 8 mg / dL in blood in men and greater than 7 mg / dL in women, is considered a marker of oxidative stress, and therefore, a predictor of myocardial damage and worse evolution of cardiac patients, associated with Potent form with all the manifestations of cardiovascular disease: peripheral arterial disease, coronary disease, stroke, vascular dementia or preeclampsia. However, despite the numerous evidences linking hyperuricemia with the different clinical expressions of cardiovascular disease and with cardiovascular risk In itself, there has been a permanent controversy about the importance and if this represents a direct factor of cardiac toxicity that implies a poor evolution, or if it is a consequence of the heart failure, that as it advances causes more oxidative stress in the organism. 1,2,3

Chronic ischemic heart disease is a clinical syndrome frequently treated in the intensive care units of the country whose prevalence increases with age and will be increasingly frequent as the aging process unfolds. The incidence of heart failure due to ischemic heart disease is estimated at half a million new annually and accounts for 20% of hospital admissions for the elderly. In the last decade, the rate of hospitalizations for this cause increased by 159%. It is an incapacitating and deadly disease. Studies based on community-based surveys show that 30-40% of patients die in the first year after diagnosis and 60-70% within the next five years, establishing the relationship between uric acid and mortality Associated in an ischemic cardiac patient considered to be critical and evidently decompensated in its cardiac function would establish guidelines to consider therapeutic maneuvers that affect it using only a parameter of easy access in any hospital that does not represent an economic wear to the institutions since it is a resource Available and used in the patient's paraclinical evaluation. Therefore, the initial uric acid determination was determined in a critical cardiac patient in the population of patients entitled and assigned to the Licensed Adolfo López Mateos ISSSTE Regional Hospital in Mexico, Federal District, in the period from March 2016 to February 2017.

Material and methods

It was hypothesized that serum uric acid concentrations are an independent prone factor of mortality in critically ill patients with chronic ischemic heart disease. Therefore, it was proposed as a general objective of the investigation to determine the relationship between elevated uric acid concentrations and Mortality in critically ill patients with ischemic heart disease. Critical patients defined as having a momentary or continuous risk of life loss or significant deterioration of quality of life were included for a specific condition, configuring a state of persistent severity that requires continuous monitoring and treatment; Whose cause of admission to the intensive care unit of the Adolfo López Mateos Regional Hospital of the ISSSTE is triggered by ischemic heart disease during the period from March 2016 to February 2017, excluding patients from other hospital units who do not have initial acid determinations Uric acid levels specified in clinical summaries and eliminating those whose efflux is generated for any reason prior to the initial determination of uric acid. At the end of the investigation, no patient was eliminated or excluded. Venous blood was determined in uric acid concentrations in all patients with critics whose cause of admission to the intensive care unit of the Licensed Adolfo López Mateos Regional Hospital of ISSSTE was triggered by heart disease in order to make a table of Data recording for data collection including sex, age, diagnosis, initial determination of uric acid and daily until discharge, initial electrocardiographic diagnosis and definitive diagnosis. Subsequently, we performed statistical analysis in the SPSS package and excel using the ones destined for nonparametric T tests of students.

Results

Statistical analysis was performed with Student's t test, which evaluated t -2.17 with a critical value of 2.17 and a P (t lower than t) value of two tails of 0.05. With these data the rejection of the null hypothesis was allowed and it was concluded that there is a statistically significant difference of the initial and final concentrations of uric acid in patients with short-term bad vital prognosis

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por su apoyo incondicional.

A mis maestros de vida y academia.

A mis compañeros que se convirtieron en amigos y cómplices.

INDICE

Tema	Página
índice	8
Abreviaturas	9
Glosario	10
Relación de gráficos y tablas	11
Introducción	12
• Acido úrico, oxido nítrico y endotelio vascular	12
• Acido urico y función antioxidante	14
Antecedentes	15
Justificación	17
Objetivos	17
Hipotesis	17
Material y métodos	17
Análisis estadístico	18
Resultados	16
• Estadística descriptiva	16
• Concentraciones de ácido úrico inicial y final de forma individual	20
• Acido úrico úrico inicial y pronostico del paciente en función de egreso por mejoría o por defunción	21
• Acido úrico úrico final y pronostico del paciente en función de egreso por mejoría o por defunción	21
• Acido úrico y relación con el egreso por defunción	23
Discusión	25
Conclusiones	26
Bibliografía	27

ABREVIATURAS

AC. Acido úrico

XOR. Xantina oxido/reductasa

O. Super óxido.

ONOO. Peroxinitrito

eNOS. NO sintasa endotelial

RLO. Radicales libres de oxigeno

UCI. Unidad de cuidados intensivos

GLOSARIO.

HIPERURICEMIA. Concentración sérica de ácido úrico mayor a 6.8 mg/dL

PURINAS. una base nitrogenada, un compuesto orgánico heterocíclicoaromático.

ESPECIE REACTIVA DE OXIGENO. moléculas muy pequeñas altamente reactivas debido a la presencia de una capa de electrones de valencia no apareada.

ENDOTELIO: capa simple de 10-50 μm de espesor, formada por células poligonales, orientadas longitudinalmente en dirección al flujo sanguíneo, con cierta heterogeneidad estructural

UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS: área de hospitalización, en la que un equipo multi e interdisciplinario proporciona atención médica a pacientes en estado a

CUIDADOS INTENSIVOS: forma de proporcionar atención médica multi e interdisciplinaria a pacientes en estado agudo crítico.

RELACION DE GRAFICOS Y TABLAS

- Gráfico 1. Distribución de sexo
- Tabla 1. Comparación de promedio de días de estancia en la UCI entre poblaciones
- Gráfico 2. Porcentaje de población con complicaciones mortales.
- Gráfico 3. Concentraciones de ácido úrico inicial y final en cada sujetos
- Tabla 2. Valores de T de Student para concentraciones individuales iniciales y posterior de ácido úrico
- Gráfico 4. Concentraciones de ácido urico inicial / Pronóstico
- Tabla 3. Concentración inicial de ácido úrico / pronóstico
- Gráfico 5. Concentraciones de ácido urico final/ Pronóstico
- Tabla 4. Concentración final de ácido úrico / pronóstico
- Gráfico 6. Pacientes egresados por defunción / concentraciones de ácido urico
- Tabla 5. Concentración inicial y final de ácido úrico en pacientes con egreso por defunción

INTRODUCCION

El Acido úrico es el metabolito final del catabolismo de las bases nitrogenadas púricas en el hombre, mientras que en mamíferos inferiores, es degradado por la enzima hepática urato oxidasa (uricasa) para generar alantoína y ser excretada a través de la orina. En el hombre, al igual que en los animales, el metabolismo de las purinas se inicia en el hígado. En su formación, son de interés las dos últimas reacciones catalizadas por la xantina óxido/reductasa (XOR); proteína intracelular de especial importancia en el endotelio vascular. La XOR posee dos isoformas interconvertibles: la xantina deshidrogenasa y la xantina oxidasa, dicha conversión, de xantina deshidrogenasa en xantina oxidasa, puede desarrollarse de forma reversible o irreversible; la primera, implica la oxidación/reducción de la enzima, mientras que la segunda, la proteólisis parcial de la misma. 1,5,6,7

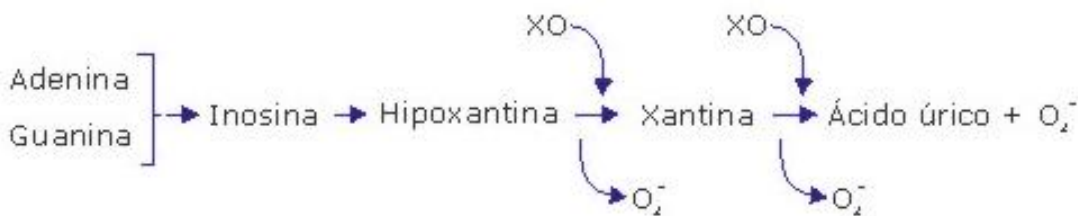
Ambas isoformas pueden producir el ión radical superóxido (O_2^-), una especie reactiva potencialmente tóxica, la cual, es producida por la xantina deshidrogenasa bajo condiciones especiales como la inducción de su síntesis por la IL-1, IL-6, TNF- α , Interferón Gamma, Factor Nuclear Y, factor inducible y activación por fosforilación en respuesta a la hipoxia y niveles de la relación NAD/NA en representan mientras que la xantina oxidasa lo genera normalmente como producto de acido úrico es un acido débil, distribuido en el compartimiento extracelular bajo la forma de urato de sodio y eliminado del plasma por filtración glomerular. Así mismo, los niveles séricos del AU están relacionados con un mecanismo que aporta o recicla este producto en el plasma (catabolismo de bases nitrogenadas púricas y reabsorción renal) y por su excreción por vía renal como sales de urato. La excreción del acido úrico se realiza de dos formas, por vía renal que sería aproximadamente el 70% de la producción diaria y el resto por las heces. 1,8,9,10

Por último, es importante destacar que la concentración sérica del AU depende del género y puede alterarse con facilidad en diferentes situaciones que incluyan sobre la eliminación renal, resultando un fenómeno denominado Hiperuricemia. Estas situaciones pueden ser: el uso de diuréticos, consumo de alcohol, ejercicio muscular intenso o situaciones de acidosis, ayuno prolongado y consumo excesivo de víscera.

Acido úrico, óxido nítrico y endotelio vascular

Recientes estudios indican que el AU puede jugar un papel importante en la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO) a nivel del endotelio vascular. El NO, es producido en estas células, por la enzima óxido nítrico sintasa, la que es inactivada por el peroxinitrito (ONOO), lo que conlleva a una reducción de la disponibilidad de óxido nítrico con la consiguiente disfunción endotelial, y por lo tanto, una pobre respuesta a los cambios de presión sanguínea.

Figura 1. Vía catabólica de las purinas en la síntesis del ácido úrico

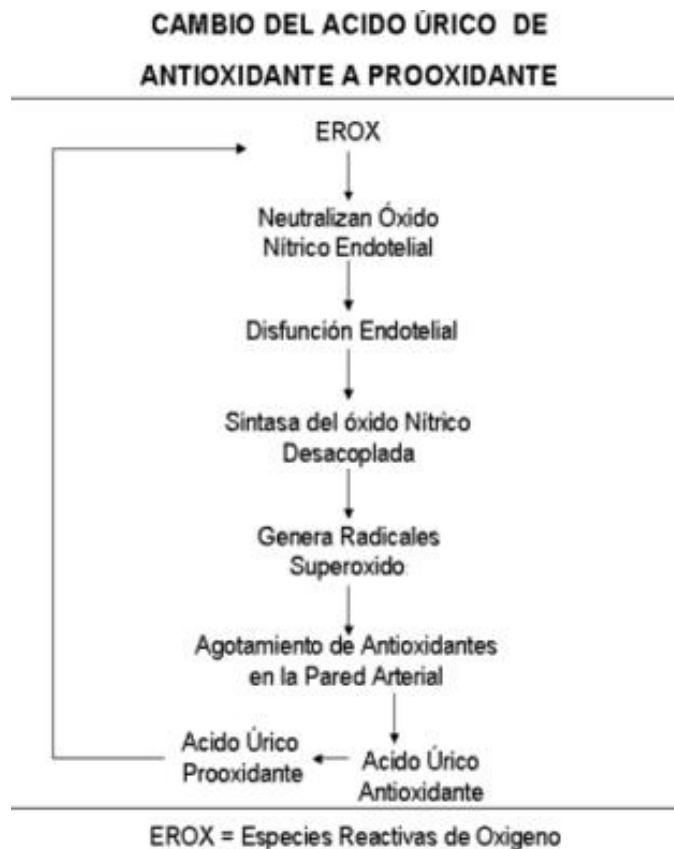


O_2^- = anión superóxido, XO = enzima xantina oxidasa.

Los niveles de XOR en plasma en condiciones fisiológicas son mínimos, pero en condiciones patológicas, como en los estados postisquémicos y en enfermedades como aterosclerosis, hepatitis, entre otras, se encuentran aumentados hasta 1,5mu/ml, una vez liberada al torrente sanguíneo por

el tejido esplénico, está, se unirá a la células endoteliales mediante receptores de asociados con proteoglicanos sulfatados. La enzima migra al compartimiento intracelular por endocitosis, generando, especies reactivas de oxígeno con la consiguiente estimulación de importantes vías de señalización sensibles al estrés oxidativo como lo son: las dependientes de proteínas quinasas dependientes de mitógenos y las señales extracelulares (p38MAPK y ERK-1/2). Este Proceso conlleva, a la disminución del aporte del oxígeno hacia tejido, estableciéndose, un aumento en la degradación de adenosina trifosfato (ATP) en la mitocondria Este aumento, eleva los niveles de adenosina monofosfato (AMP) que es metabolizado a purinas plasmáticas (inosina monofosfato, hipoxantina y xantina). El incremento de estos sustratos y de la XOR circulante, unida al endotelio, eleva los niveles plasmáticos de ácido úrico. La hiperuricemia y sobreactividad de la enzima XOR genera especies reactivas de oxígeno como el O y el peróxido de hidrógeno (en la disfunción endotelial. El NO es un potente agente vasodilatador sintetizado en el endotelio a partir de L-arginina y mediante la acción de la NO sintasa endotelial (eNOS). Este NO una vez liberado, estimula la enzima guanilato ciclasa (GC) soluble de la célula muscular lisa, generándose guanosina monofosfato cíclico (GMPc) a partir de guanosina trifosfato (GTP), ocasionando retención de calcio intracelular y relajación de la célula muscular lisa del endotelio vascular. Sin embargo, Houston y col. demostraron en células musculares lisas cultivadas, que el O generado por células que unieron XOR, puede reaccionar con el NO a una velocidad 10 veces más rápida que la de la superoxido dismutasa para dismutar el O, formado peroxinitrito (ONOO), atenuando la formació de GMPc dependiente del NO por las células de la musculatura lisa, por lo que se reduce su efecto vasodilatador.

Figura 2. Cambio de ácido úrico de antioxidante a prooxidante



Adicionalmente, se ha establecido que el AU puede reaccionar directamente con el NO bajo condiciones aeróbicas para generar ácido úrico nitrado inestable capaz de transferir NO a otras moléculas como el glutatión. Bajo condiciones anaeróbicas, AU es convertido en presencia de NO, en 6-amino-uracilo estable. Existen estudios que apuntan al aumento de AU en plasma como

causante de la biodisponibilidad reducida de NO. Asimismo, la exposición directa de las células endoteliales al AU reduce la producción de NO estimulado por el factor de crecimiento endotelial. 1, 11,12,13,15,16

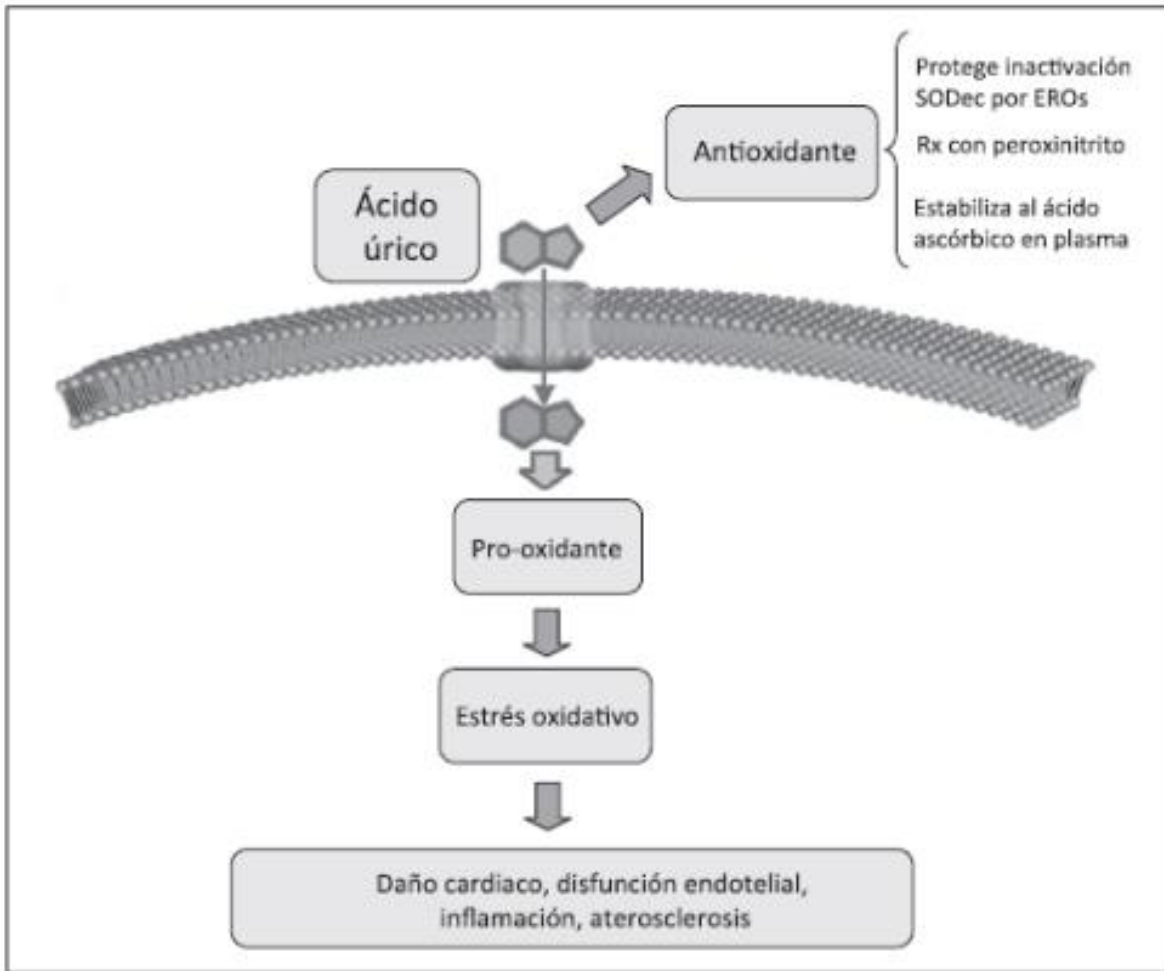
Acido úrico. Función antioxidante

Inicialmente, se consideraba al Acido Úrico como un producto residual inerte que a altas concentraciones séricas, se cristalizaba formando cálculos renales y produciendo artritis gotosa. Posteriormente, le fue reconocido su gran potencial para eliminar oxígeno sínglete, radicales libres de oxígeno (RLO) y quelar metales de transición como el hierro. La unión del AU con los iones de hierro (reconocido agente iniciador y propagador de la peroxidación lipídica) genera complejos bastante estables, además de reducir significativamente el potencial redox del par Hierro. Estos hechos proponen, que el AU podría actuar como un agente protector de la oxidación del ácido ascórbico mediada por metales de transición, pero además, el AU puede proteger a la LDL de la oxidación por iones de cobre y es capaz de reaccionar directamente con otras especies reactivas derivadas del oxígeno y del nitrógeno inhibiéndolas, como el peroxinitrito (ONOO), lipoperoxidos y el dióxido de nitrógeno (NO), entre otros. 1.

El AU posee un potencial redox bajo entre los diferentes agentes antioxidantes y las especies reactivas derivadas del oxígeno. De esta forma, por sus mayores concentraciones plasmáticas pudiera ceder electrones (o equivalen- tes de reducción) y reducir la capacidad oxidante de especies muy reactivas como el propio radical hidroxilo (OH) o sus derivados. Este tipo de reacción, dejaría un radical derivado del AU con una reactividad intermedia como para aceptar electrones de otras especies de menor o similar potencial redox como los ácidos grasos poliinsaturados, el ácido ascórbico y los grupos sulfhídricos de proteínas o del glutatión .

Es importante mencionar, que la forma soluble en el plasma del AU, además de unirse con RLO, el oxígeno sínglete y quelar metales de transición en nuestro organismo es capaz de inhibir la reacción entre el NO y el O para formar peroxinitrito, sustancia sumamente tóxica que puede causar daño celular por nitración de los residuos de tirosina de las proteínas y también causa oxidación de la tetrahidrobiopterina y posterior desacoplamiento de la NOS, proceso que por sí mismo conduce a la formación de mas RLO. De igual forma el AU, es capaz de contribuir a mantener los niveles de NO y la función endotelial, al prevenir la degradación de la enzima superóxido dismutasa extracelular, enzima que juega un papel fundamental en el mantenimiento de la función vascular y endo- telial, al remover el O evitando la reacción de este con otras moléculas y la inactivación del NO. 1,17,18,19,20

Figura 3. Papel antioxidante y prooxidante del ácido úrico



ANTECEDENTES

En 1879 el Dr. Frederik Akbar Mohamed señalaba en Lancet que muchos de sus pacientes hipertensos venían de familias gotosas y planteaba la hipótesis de que el ácido úrico pudiera ser un factor determinante del desarrollo de la Hipertensión arterial sistémica. Diez años después, esta hipótesis resurgía cuando Haig propuso una dieta baja en purinas para prevenir la Hipertensión arterial sistémica y la enfermedad vascular. El Dr. Nathan Smith Davis, en 1897, señalaba en su discurso de aceptación de la Presidencia de la American Medical Association que la hipertensión arterial en la gota es debida en parte al ácido úrico u otras sustancias tóxicas en la sangre que elevan el tono de las arteriolas renales.

En comparación con el resto de los mamíferos, el ser humano es hiperuricémico puesto que las concentraciones de ácido úrico oscila entre 0.5 y 1.5 mg/dL. Se han producido diversas mutaciones en el gen de la uricasa hasta hacerlo no funcional que en su día supusieron estas mutaciones que habrían de traducirse en incrementos del ácido úrico a cifras en torno a los 2-4mg/dL en primates no humanos y poblaciones humanas no expuestas a la dieta occidental y cifras de 4 a 10mg/dL en el ser humano moderno que consume una dieta occidental⁶. De acuerdo con estas hipótesis el incremento de ácido úrico podría haber ejercido papeles beneficiosos como

neuroestimulante, inmunomodulador y antioxidante o como mecanismo que contribuyera a mantener la presión arterial en condiciones de dieta baja en sal.. En este entorno, el incremento de ácido úrico sérico permitió a nuestros antecesores mantener cifras adecuadas de presión arterial de las que derivó un aumento de supervivencia. Diversos trabajos en modelos animales realizados sugieren que este incremento de la presión arterial estaría mediado por la estimulación del sistema renina angiotensina en un primer momento y por alteraciones de la microvasculatura renal en fases más avanzadas

En el NHANESIII tras evaluar a más de 16 000 sujetos se observó que concentraciones de ácido úrico superiores a 6mg/dL constituían un factor de riesgo de enfermedad coronaria independiente. Sin embargo, otros estudios poblacionales entre los que se encuentran el British Regional Heart Study, el Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study o el mismo Framingham Heart Study sugieren que cualquier papel potencialmente predictor del ácido úrico en el desarrollo de enfermedad coronaria se atenúa hasta perder la significación estadística al ajustar por los factores de riesgo cardiovascular más habituales. 21,22,23,24,

En el NHANESIII realizado en dos fases entre 1988 y 1994 evaluó a más de 16.000 sujeto observándose que concentraciones de ácido úrico superiores a 6mg/dL constituían un factor de riesgo de enfermedad coronaria independiente.

El British Regional Heart Study realizado de 1975 a 1985 señaló que, si bien existe una asociación significativa entre niveles séricos de ácido úrico y riesgo de enfermedad coronaria, después de realizar un ajuste basado en diversos factores, esta asociación pierde su significación estadística cuando el modelo de análisis incluye factores como el antecedente de enfermedad coronaria, niveles de colesterol, DM o presión arterial diastólica

El Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study sugieren que cualquier papel potencialmente predictor del ácido úrico en el desarrollo de enfermedad coronaria se atenúa hasta perder la significación estadística al ajustar por los factores de riesgo cardiovascular más habituales.

El Rotterdam Study realizado en 1990 y extendido a varias décadas en sus diferente fases señalan, que en una población de 4.385 individuos mayores de 55 años, sin antecedentes de enfermedad coronaria o ictus y que fueron seguidos durante más de 8 años, los niveles elevados de ácido úrico se asociaron con el riesgo de enfermedad coronaria e ictus. En este estudio el ajuste por otros factores de riesgo vascular únicamente atenuó de forma ligera estas asociaciones, si bien es cierto que la asociación fue más fuerte en los sujetos no hipertensos que en los que presentaban HTA 26,27,28,29,39

Leo Niskanen et al. Publicado concluyó que los niveles séricos de ácido úrico elevados suponían un incremento significativo del riesgo de muerte cardiovascular y este riesgo incluso aumentaba al ajustar por diversos factores de riesgo cardiovascular o por la presencia de síndrome metabólico. 31,32,33,3

Zoppini en un estudio de cohortes que analiza más de 2.700 pacientes durante una media de 4,7 años asegura que los niveles elevados de ácido úrico están asociados con un riesgo aumentado de mortalidad cardiovascular, independientemente de diferentes factores de confusión 34,35

El Fremantle Diabetes Study, tras completar el seguimiento de 1.268 pacientes con DM2 durante una media de 10.3 años, llega a la conclusión de que la aparente relación entre niveles de ácido úrico en el cuartil superior y mortalidad cardiovascular se diluye en el análisis multivariante y, en consecuencia, no considera al ácido úrico como un predictor independiente de mortalidad cardiovascular. 34,35

JUSTIFICACION

La cardiopatía isquémica crónica es un síndrome clínico frecuentemente atendido en las unidades de cuidados intensivos del país cuya prevalencia incrementa con la edad y que será cada vez más frecuente conforme se presente el proceso de envejecimiento poblacional. La incidencia de la insuficiencia cardiaca por cardiopatía isquémica se estima en medio millón de nuevos anualmente y es la causa de 20% de los ingresos hospitalarios de las personas ancianas. En la última década, la tasa de hospitalizaciones por esta causa se incrementó en 159%. Se trata de una enfermedad incapacitante y mortal. Los estudios basados en encuestas comunitarias muestran que de 30 a 40% de los pacientes mueren en el primer año tras establecerse el diagnóstico y entre 60 y 70%, dentro de los cinco años siguientes por lo que establecer la relación del ácido úrico y la mortalidad asociada en paciente cardiopata isquémico considerado como crítico y evidentemente descompensado en su función cardiaca establecería pautas para considerar manejos terapéuticos que incidan en la misma usando únicamente un parámetro de fácil acceso en cualquier hospital que no representa un desgaste económico a las instituciones puesto que es un recurso disponible y usado en la evaluación paraclínica del paciente.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la relación existente entre las concentraciones elevadas de ácido úrico y la mortalidad en pacientes críticos con cardiopatía isquémica.

Objetivo específico

Conformación de la muestra.

Determinar si las concentraciones de ácido úrico es un factor independiente pronóstico de mortalidad en el paciente crítico con cardiopatía isquémica.

HIPOTESIS.

Las concentraciones séricas de ácido úrico es un factor pronóstico independiente de mortalidad en paciente crítico con cardiopatía isquémica crónica

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio prosspectivo, observacional, longitudinal, obteniendo información de expedientes médicos de pacientes con cardiopatía isquémica que hayan sido ingresados al servicio de terapia intensiva del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, en el período de marzo del 2016 a marzo del 2015. Los Criterios de inclusión fueron: Pacientes definidos como críticos cuya causa de ingreso a la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE sea desencadenada por cardiopatía isquémica. Los criterios de exclusión se consideraron Pacientes procedentes de otras unidades hospitalarias que no cuenten con determinaciones iniciales de acido úrico especificadas en resúmenes clínicos. Criterios de eliminación: Pacientes en los que se genere su egreso por cualquier motivo antes de la determinación inicial de ácido úrico.

Se analizaron dos variables, una Variable independiente (Mortalidad) la cual se considera cualitativa nominal y una variable dependiente (Determinación de ácido úrico) cuantitativa continua. Definida como el Producto final del metabolismo de las purinas y utilizando una definición operacional considerando valores normales de 2 a 4 mg/dL. Se procedió a ser determinación en sangre venosa de las concentraciones de ácido úrico en todo paciente críticos cuya causa de ingreso a la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE fuera desencadenada por cardiopatía isquémica, posteriormente Se procedió a realizar tabla de registro de datos para recolección de información que incluyó sexo, edad, diagnostico determinación inicial de ácido úrico y final al momento de hasta su egreso, diagnostico electrocardiográfico inicial y diagnóstico definitivo. Posteriormente se procedió a análisis estadístico SPSS.

ANALISIS ESTADISTICO.

Se procedió a la realización del análisis de datos correspondiente en el paquete SPSS usando las destinadas para pruebas no paramétricas T de students considerando las cualidad cualitativas y cuantitativas de mas variables propuestas

RESULTADOS

Estadística descriptiva

Se evaluaron los datos obtenidos de 80 pacientes los cuales fueron ingresados a la unidad de cuidados intensivos con diagnostico de cardiopatía isquémica y que cumplían con criterios de ingreso para control, manejo y vigilancia de paciente cardiológico crítico.

De dicha muestra 71 sujetos fueron del sexo masculino y 9 sujetos de sexo femenino.

Gráfico 1. Distribución de sexo

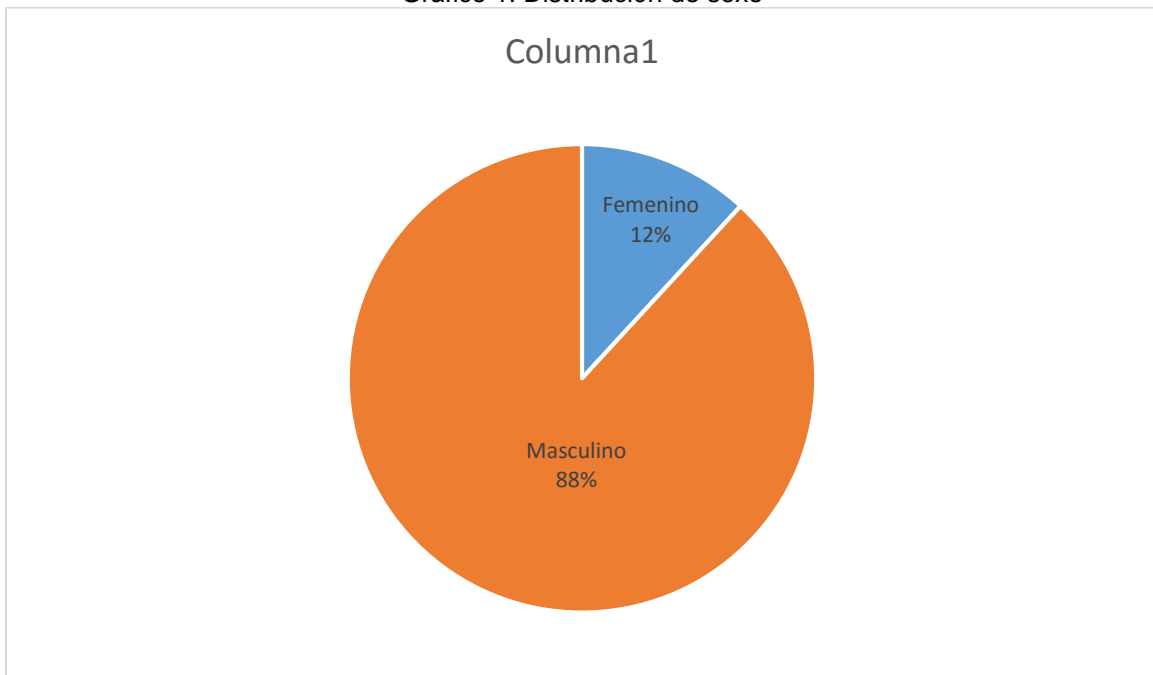


Gráfico 1. Distribución de sexo. Se demuestra predominio de población atendida en la unidad de cuidados intensivos de sexo masculino (88%) contra femeninos (12%).

De dicha muestra se observó un promedio de edad de 62.85 años en el total de población y un promedio por sexo de 62.2 para el sexo masculino y 64.5 para el sexo femenino.

Así mismo se analizó el promedio de días de estancia en la unidad el cual se reportó en 3.7 para la población general, 2.2 días para la población femenina y 7.9 días para la población masculina.

Tabla 1. Comparación de promedio de días de estancia en la UCI entre poblaciones

	Femenino	Masculino
Días de estancia	2.2	7.9
Promedio de edad	64.5	62.2

Tabla 1. Comparación de promedio de días de estancia en la UCI entre poblaciones. Se observa mayor tiempo de estancia hospitalaria en el sexo masculino y una edad menor de presentación.

De la población en estudio 13 pacientes fallecieron lo cual representa 17% de la población total.

Gráfico 2. Porcentaje de población con complicaciones mortales.

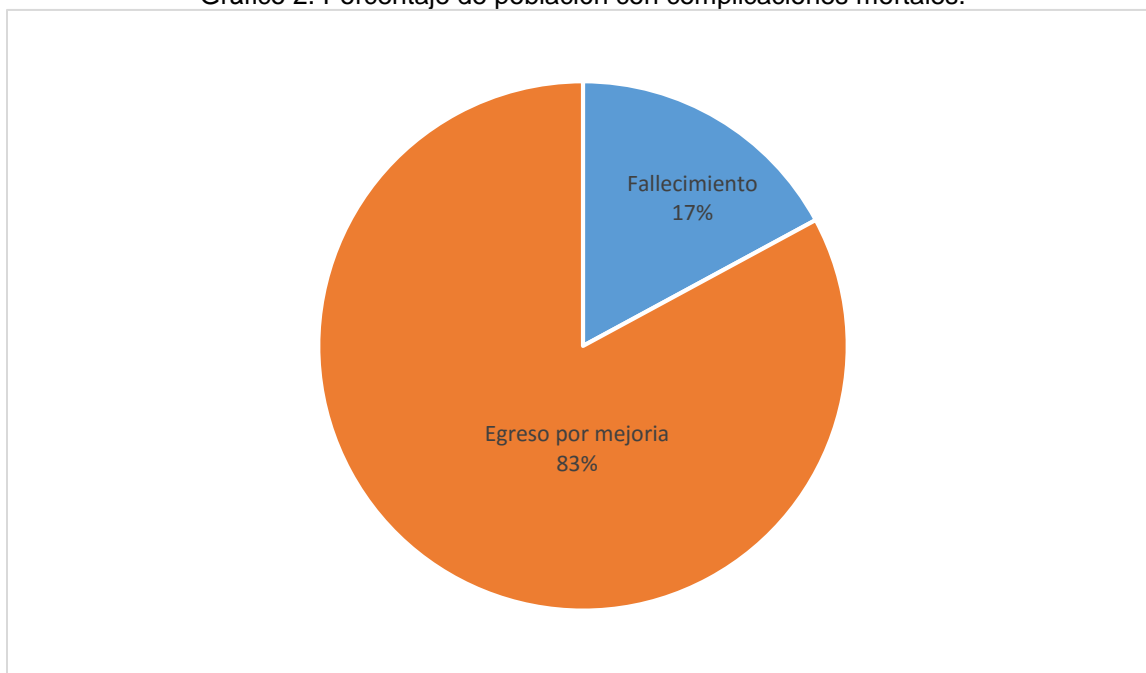


Gráfico 2. Porcentaje de población con complicaciones mortales. Se observó una mortalidad de 17% de la población estudiada.

Al realizarse la determinación inicial de ácido úrico se observó un promedio de 4.5 mg/dL y final de 5.3 mg/dL.

El promedio de ácido úrico sérico al inicio de la hospitalización en los pacientes que posteriormente fallecieron fue de 6.7 mg/dl y como última determinación de 10.7 mg/dL.

Concentraciones de ácido úrico inicial y final de forma individual

Se procedió al análisis estadístico con t de Student comparando ambas determinaciones: al ingreso y al egreso de la unidad, independientemente del motivo y a la obtención de grafico correspondiente el cual se muestra a continuación.

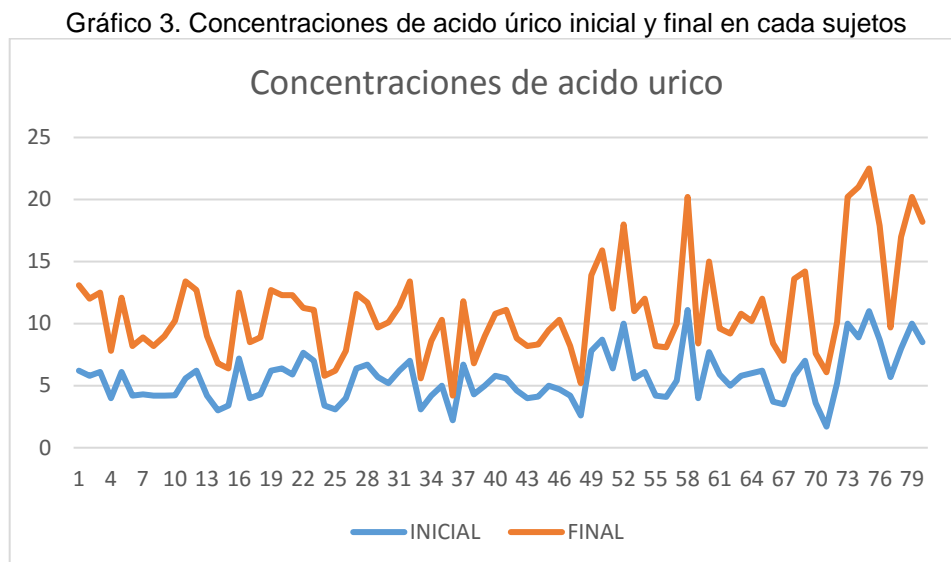


Gráfico 3. Concentraciones de ácido úrico inicial y final en cada sujetos. Se observa incremento de concentraciones de ácido úrico en determinaciones finales,

Posterior a la obtención del gráfico se procedió al análisis estadístico con T de Student la cual obtuvo un valor estadístico de 1.76 y un valor crítico de 1.99, con PT de dos colas de 0.08. Dichos valores no permitieron el rechazo de la hipótesis nula. Por lo cual se concluyó que no hay diferencia significativa entre los valores iniciales y finales de ácido úrico en cada uno de los pacientes.

Tabla 2. Valores de T de Student para concentraciones individuales iniciales y posterior de ácido úrico

	Variable 1	Variable 2
Media	5.6314	5.3998
Varianza	3.9150	4.2557
Observaciones	80.0000	80.0000
Coefficiente de correlación de Pearson	0.8329	
Diferencia hipotética de las medias	0.0000	
Grados de libertad	79.0000	
Estadístico t	1.7692	
P(T<=t) una cola	0.0404	
Valor crítico de t (una cola)	1.6644	
P(T<=t) dos colas	0.0807	
Valor crítico de t (dos colas)	1.9905	

Tabla 2 de valores de T de Student para concentraciones individuales iniciales y posterior de ácido úrico. No hay diferencia significativa entre los valores iniciales y finales de ácido úrico en cada uno de los paciente

Acido úrico inicial y pronostico del paciente en función de egreso por mejoría o por defunción

Se procedió al análisis de las determinaciones iniciales de ácido úrico y pronostico del paciente en función de egreso por mejoría o por defunción obteniéndose el siguiente gráfico:

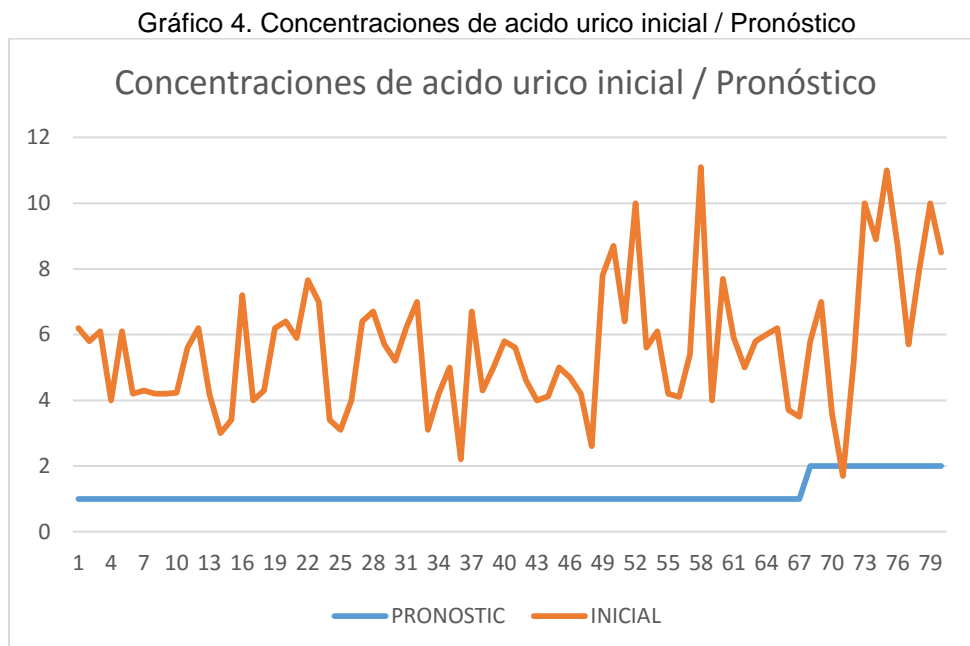


Gráfico 4. Concentraciones de acido úrico inicial / Pronóstico. Se observa incremento en niveles iniciales de ácido úrico en aquellos pacientes que fallecieron durante su estancia intrahospitalaria.

Al realizar el análisis estadístico de la concentración inicial de ácido úrico / pronóstico se obtuvo un valor de t de -21 con un valor crítico de 1.9 y un PT de dos colas de 1.80×10^{-34} . Con lo cual se concluye que hay diferencia significativa importante entre aquellos pacientes que se egresaron por defunción y aquellos por mejoría.

Tabla 3. Concentración inicial de ácido úrico / pronóstico

	Variable 1	Variable 2
Media	1.1625	5.631375
Varianza	0.137816456	3.914963908
Observaciones	80	80
Coeficiente de correlación de Pearson	0.360032001	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	79	
Estadístico t	-21.29283652	
P(T<=t) una cola	9.01626E-35	
Valor crítico de t (una cola)	1.664371409	
P(T<=t) dos colas	1.80325E-34	
Valor crítico de t (dos colas)	1.99045021	

Tabla 3. Se concluye que hay diferencia significativa importante en la concentración inicial de ácido úrico entre aquellos pacientes que se egresaron por defunción y aquellos por mejoría.

Acido úrico úrico final y pronostico del paciente en función de egreso por mejoría o por defunción

Posteriormente se procedió a la realización del análisis de las concentraciones finales de ácido úrico considerándose el motivo de alta de la unidad de cuidados intensivos. Se obtuvo el siguiente gráfico:

Gráfico 5. Concentraciones de acido úrico final/ Pronóstico

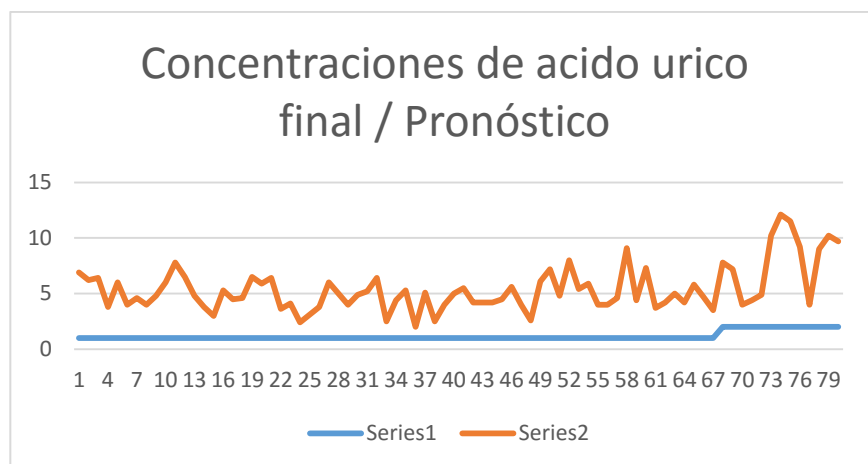


Gráfico 5. Se observa concentraciones séricas finales mayores en aquellos pacientes con mortalidad registrada.

Se procedió a la realización del análisis estadístico de dichas variables encontrándose un valor estadístico de t de 1.79 con valor crítico de 1.9 y un P(T menos dos colas) de 0.0807. lo cual no permitió rechazar la hipótesis nula por lo que se consideró que los valores séricos de ácido urico finales no tuvieron una relación estadísticamente significativa con la mortalidad.

Tabla 4. Concentración final de ácido úrico / pronóstico

	<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>
Media	5.6314	5.3998
Varianza	3.9150	4.2557
Observaciones	80.0000	80.0000
Coefficiente de correlación de Pearson	0.8329	
Diferencia hipotética de las medias	0.0000	
Grados de libertad	79.0000	
Estadístico t	1.7692	
P(T<=t) una cola	0.0404	
Valor crítico de t (una cola)	1.6644	
P(T<=t) dos colas	0.0807	
Valor crítico de t (dos colas)	1.9905	

Tabla 4. Concentración final de ácido úrico / pronóstico. No se permitió rechazar la hipótesis nula por lo que se consideró que los valores séricos de ácido urico finales no tuvieron una relación estadísticamente significativa con la mortalidad

Acido úrico y relación con el egreso por defunción

Finalmente se procedió a la realización de análisis estadístico de la población que se egreso por defunción y sus concentraciones iniciales y finales de ácido úrico. Se obtuvo el siguiente gráfico.

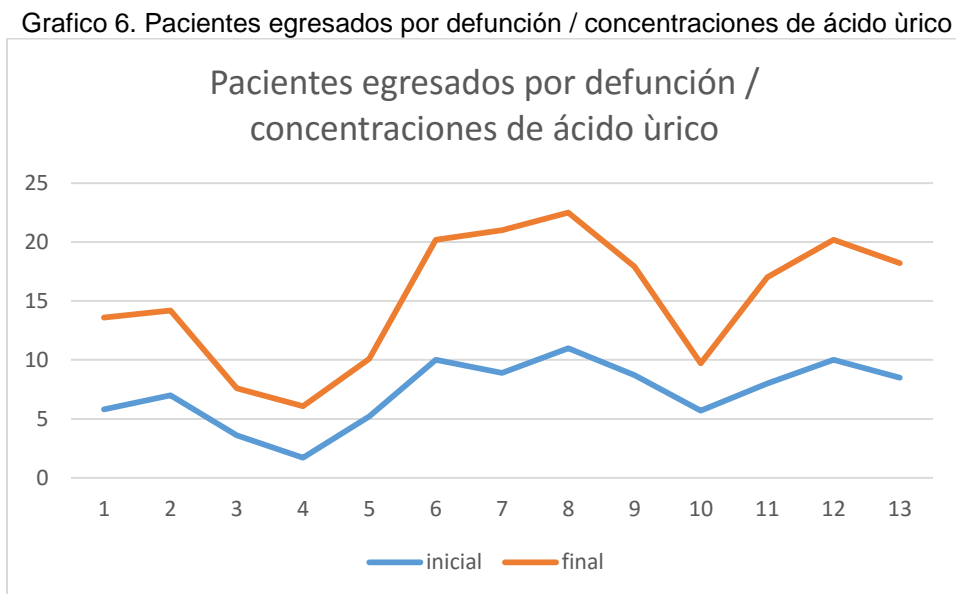


Grafico 6. Pacientes egresados por defunción / concentraciones de ácido úrico. Se observa incremento en concentraciones finales con respecto a iniciales.

Se realizó análisis estadístico con prueba de t de Student el cual apreció $t = -2.17$ con valor crítico de 2.17 y un valor de P (t menor de t) de dos colas de 0.05. Con dichos datos se permitió el rechazo de la hipótesis nula y se concluyó que hay diferencia estadísticamente significativa de las concentraciones iniciales y finales de ácido úrico.

Tabla 5. Concentración inicial y final de ácido úrico en pacientes con egreso por defunción.

	Variable 1	Variable 2
Media	7.238461538	8.014615385
Varianza	7.419230769	8.28244359
Observaciones	13	13
Coefficiente de correlación de Pearson	0.896033474	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	12	
Estadístico t	-2.176144651	
P(T<=t) una cola	0.025119706	
Valor crítico de t (una cola)	1.782287556	
P(T<=t) dos colas	0.050239413	
Valor crítico de t (dos colas)	2.17881283	

Tabla 5. Concentración inicial y final de ácido úrico en pacientes con egreso por defunción. Hay diferencia estadísticamente significativa de las concentraciones iniciales y finales de ácido úrico en los pacientes con egreso por defunción.

DISCUSION

El ácido úrico es un marcador bioquímico fácilmente accesible para las unidades hospitalarias y que forma parte de estudios de rutina solicitados en las unidades de cuidados intensivos sin embargo su papel de rutina se ha limitado a determinación de enfermedades por acumulación del mismo como la artritis gotosa, sin embargo es bien estudiado su papel en la biodisponibilidad de óxido nítrico a nivel endotelial y su papel en la generación de radicales libres lo que ha llevado a preguntarse sobre su función como predictor independiente de mortalidad en el paciente cardiopata agudo. En el estudio realizado basado en la premisa de diversos estudios llevados a cabo a nivel mundial que este puede considerarse como predictor de mortalidad se encontró que en sus mediciones iniciales en los pacientes cardiopatas fue tendencia la hiperuricemia lo que concuerda con lo reportado en la literatura mundial sobre su papel en el desarrollo del síndrome metabólico y factores de riesgo cardiovascular, así mismo se observó mayor predominancia en el género masculino de hiperuricemia lo cual a su vez es concordante al mayor riesgo cardiovascular, presentaciones más tempranas y severas de la enfermedad en este grupo poblacional. Fue apreciable que en la muestra total no se observó diferencia significativa entre las determinaciones iniciales y finales individuales, sin embargo si era apreciable en los gráficos obtenidos, que aquellos pacientes que en un futuro iban a tener pronóstico malo para la vida, ingresaban con niveles séricos de ácido úrico mayores que aquellos que tenían un pronóstico vital favorable. Posteriormente se trató de identificar cual determinación bioquímica era más relacionada con la severidad y el mal pronóstico de la enfermedad encontrándose que la determinación inicial de ácido úrico en la muestra total fue más predictiva de mortalidad y complicaciones a corto plazo que la determinación final, a pesar de que esta última tenía mayor tendencia a la hiperuricemia. Así mismo cuando se separó a la muestra de pacientes que tuvieron un desenlace fatal se observó que sus niveles séricos de ácido úrico fueron considerablemente mayores que aquellos que tuvieron un mejor pronóstico vital y que dicha diferencia fue estadísticamente significativa.

Con estos hallazgos se concluye en esta investigación que la determinación inicial del ácido úrico en el paciente cardiopata puede considerarse como un factor predictor independiente de mortalidad en el paciente crítico cardiológico.

Consideramos que este estudio tiene limitaciones con base a que fue realizado durante un periodo anual, obteniéndose una muestra poblacional pequeña y el haberse realizado de forma unicentral, sin embargo estos hallazgos concuerdan con literatura mundial descrita en los antecedentes previos a esta investigación.

Por lo anterior consideramos que la determinación de ácido úrico, que se hace de forma rutinaria en el medio hospitalario es una forma accesible, económica, costeable y rápida de utilizar como parte de la evaluación del pronóstico a corto y mediano plazo del paciente cardiológico crítico.

Así mismo se ha propuesto como línea de investigación el seguimiento de los pacientes con sobrevivencia posterior al egreso de la unidad y la determinación de ácido úrico en otras enfermedades tromboticas como el evento vascular cerebral en cuya fisiopatología se ha investigado el papel del ácido úrico a nivel endotelial.

CONCLUSION.

Tras la realización del análisis de los resultados obtenidos se concluye que en la muestra obtenida y analizada de población mexicana la cual fue predominantemente del sexo masculino (88%) se observó una relación estadísticamente significativa entre las concentraciones elevadas de ácido úrico y el pronóstico de mortalidad a corto plazo tras un evento de síndrome coronario agudo y que de estas determinaciones la que presentó mayor correlación fue la determinación inicial. Así mismo se encontró mayor predominio de población masculina en la enfermedad coronaria aguda, así como mayores concentraciones de ácido úrico en dicha población y mayor mortalidad en dicho sexo, agregado a mayor severidad de la enfermedad en los casos cuyo pronóstico vital fue mayor y aumento de los días de estancia intrahospitalaria. Ante estos datos consideramos que el uso de ácido úrico como actor pronóstico de mortalidad en el paciente cardiopata isquémico agudo puede ser parte de la batería de parámetros como un factor independiente para estimar pronóstico vital y severidad de enfermedad, lo cual concuerda con la literatura mundial publicada hasta el momento.

BIBLIOGRAFIA

1. Ruiz Gabriel, Souki Aida. Ácido úrico: antioxidante o factor de riesgo cardiovascular. Dos caras de una misma moneda. Síndrome cardiometabólicos. Volumen III, N°1, año 2013. 1,5
2. Davis. The cardiovascular and renal relations and manifestations of gout. *JAMA*, 29 (1897), pp. 261-262
3. Wu,D.M. Muzny,C.C. Lee,C.T. Caskey. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol*, 34 (1992), pp. 78-84
4. R.J. Johnson,E.A. Gaucher,Y.Y. Sautin,G.N. Henderson,A.J. Angerhofer,S.A. Benne. The planetary biology of ascorbate and uric acid and their relationship with the epidemic of obesity and cardiovascular disease. *Med Hypotheses*, 71 (2008), pp. 22-31
5. S. Watanabe,D.H. Kang,L. Feng,T. Nakagawa,J. Kan Hellis,H. Lan. Uric acid, hominoid evolution, and the patogénesis of salt-sensitivity Hypertension, 40 (2002), pp. 355-360
6. M. Mazzali,J. Hughes,Y.G. Kim,J.A. Jefferson,D.H. Kang,K.L. Gordon. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*, 38 (2001), pp. 1101-110M. Mazzali,J. Kanellis,L. Han,L. Feng,Y.-Y. Xia,Q. Chen
7. Hyperuricemia induces a primary arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism *Am J Physiol Renal Physiol*, 6 (2002), pp. F991-F997
8. D.I. Feig,D.H. Kang,R.J. Johnson. Uric acid and cardiovascular risk *N Engl J Med*, 359 (2008), pp. 1811-1821
9. I. Rovda lu,L.M. Kazakova,E.A. Plaksina. Parameters of uric acid metabolism in healthy children and in patients with arterial hypertension *Pediatrriia*, (1990), pp. 19-22
10. D.I. Feig,R.J. Johnson. Hyperuricemia in childhood hypertension. *Hypertension*, 42 (2003), pp. 247-252. D.I. Feig,B. Soletsky,R.J. Johnson
11. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction *Kidney Int*, 67 (2005), pp. 1739-1742
12. F. Viazzi,G. Leoncini,E. Ratto,R. Pontremoli. Serum Uric acid as a risk factor for cardiovascular and renal disease: an old controversy revived. *J Clin Hypertens*, 8 (2006), pp. 510-518
13. D.H. Kang,T. Nakagawa,L. Feng,S. Watanabe,L. Han,M. Mazzali A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 13 (2002), pp. 2888-2897
14. K. Iseki,Y. Ikemiya,T. Inoue,C. Iseki,K. Kinjo,S. Takishita. Significance of hiperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort *Am J Kidney Dis*, 44 (2004), pp. 642-650
15. K. Iseki,S. Oshiro,M. Tozawa,C. Seki,Y. Ikemiya,S. Takishita. Significance of hiperuricemia on the early detection of renal failure in a cohorte of screened subjects. *Hypertens Res*, 24 (2001), pp. 691-697
16. G. Zoppini,G. Targher,M. Chonchol,V. Ortalda,C. Abaterusso,I. Pichiri. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. *Diabetes Care*, 35 (2012), pp. 99-104.
17. N.L. Edwards The role of hiperuricemia in vascular disorders. *Current Opinion in Rheumatology*, 21 (2009), pp. 132-137
18. H.K. Choi,E.S. Ford. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med*, 120 (2007), pp. 442-447
19. B.P. Wiik,A.C.K. Larstorp,A. Hoiieggen,S.E. Kjeldsen,M.H. Olsen,H. Ibsen. Serum uric acid is associated with new onset diabetes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. The LIFE study *Am J Hypertens*, 23 (2010), pp. 845-851
20. L.G. Sánchez-Lozada,E. Tapia,P. Bautista-García,V. Soto,C. Avila-Casado,I.P. Vega-Campos. Effects of flebuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome *Am J Physiol Renal Physiol*, 294 (2008), pp. F710-F718

21. Cebollada, Gimeneo. Acido urico como factor de riesgo cardiovascular. *Hipertensión* 2012;29:36-43
22. Ward, Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension, *Lancet*, 352 (1998), pp. 670-671 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)60816-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)60816-1)
23. S.G. Wannamethee, A.G. Shaper, P.H. Whincup. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart*, 78 (1997), pp. 147-153
24. J.T. Moriarity, A.R. Folsom, C. Iribarren, F.J. Nieto, W.D. Rosamond. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study *Ann Epidemiol*, 10 (2000), pp. 136-143
25. B.F. Culeton, M.G. Larson, W.B. Kannel, D. Levy. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*, 131 (1999), pp. 7-13
26. M.J. Bos, P.J. Koudstaal, A. Hofman, J.C. Witteman, M.M. Breteler Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke. *The Rotterdam Study Stroke*, 37 (2006), pp. 1503-1507 <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000221716.55088.d4>
27. T. Yamada, M. Fukatsu, S. Suzuki, T. Wada, T. Joh Elevated serum uric acid predicts impaired fasting glucose and type 2 diabetes only among Japanese women undergoing health checkups *Diabetes Metab*, 37 (2011), pp. 252-258
28. H. Ward Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. *Lancet*, 352 (1998), pp. 670-671
29. S.G. Wannamethee, A.G. Shaper, P.H. Whincup. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events *Heart*, 78 (1997), pp. 147-153
30. J.T. Moriarity, A.R. Folsom, C. Iribarren, F.J. Nieto, W.D. Rosamond. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study *Ann Epidemiol*, 10 (2000), pp. 136-143
31. B.F. Culeton, M.G. Larson, W.B. Kannel, D. Levy. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study *Ann Intern Med*, 131 (1999), pp. 7-13
32. M.J. Bos, P.J. Koudstaal, A. Hofman, J.C. Witteman, M.M. Breteler. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke. *The Rotterdam Study Stroke*, 37 (2006), pp. 1503-1507
33. S. Amaro, X. Urra, M. Gómez-Choco, V. Obach, A. Cervera, M. Vargas. Uric acid levels are relevant in patients with stroke treated with thrombolysis *Stroke*, 42 (2011), pp. S28-S32
34. L.K. Niskanen, D.E. Laaksonen, K. Nyysönen, G. Alfthan, H.M. Lakka, T.A. Lakka. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med*, 164 (2004), pp. 1546-1551
35. G. Zoppini, G. Targher, C. Negri, V. Stoico, F. Perrone, M. Muggeo. Elevated serum uric acid concentrations independently predict cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 32 (2009), pp. 1716-1720