

Relación Entre Uricemia y el Estado Funcional Neurológico en el Ictus Isquémico Agudo-Estudio Multicéntrico

Relationship Between Uricemia And The Neurological Functional State In Acute Ischemic Stroke – Multicenter Study

Yuvitza Karely Salazar-Varela¹, Niler Manuel Segura-Plasencia², Victor Manuel Montalvan-Yparraguirre³

Resumen

Introducción: Diversos biomarcadores son estudiados como factor pronóstico en el ictus isquémico, de ellos los resultados obtenidos con respecto al ácido úrico son controvertidos.

Objetivo: Determinar si existe relación entre uricemia y el estado funcional neurológico en el ictus isquémico agudo.

Material y métodos: Se realizó un estudio que incluyó a 151 pacientes diagnosticados con ictus isquémico agudo del servicio de neurología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray y del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta que cumplieron con los criterios de selección. Se analizó la relación entre la uricemia y el pronóstico funcional neurológico mediante la escala de Rankin Modificada (mRS) utilizando el estadístico Eta.

Resultados: El 55.6% de los pacientes tuvo un mal pronóstico funcional (mRS>2) reportándose niveles de ácido úrico con una media de 4.13 mg/dl. Se obtuvo un coeficiente Eta de 0.940.

Conclusión: Existe una relación directa entre los niveles de ácido úrico y el estado funcional neurológico en pacientes con ictus isquémico agudo, asociándose valores más extremos con el peor pronóstico funcional.

Palabras clave: Ácido úrico, pronóstico funcional, accidente cerebrovascular.

Abstract

Introduction: Various biomarkers are studied as a prognostic factor in ischemic stroke, the results obtained about uric acid are controversial.

Objective: To determine if there is a relationship between uricemia and the neurological functional state in acute ischemic stroke.

Material and methods: A study was carried out that included 151 patients diagnosed with acute ischemic stroke from the neurology department of the Victor Lazarte Echegaray Hospital and Alta Complejidad Virgen de la Puerta Hospital that met the selection criteria, the relationship between uricemia and neurological functional prognosis using the modified Rankin Scale (mRS), using the Eta statistics.

Results: 55.6% of the patients had a poor neurological functional prognosis (mRS>2) reporting acid uric levels with a mean of 4.13 mg/dl. An Eta coefficient of 0.940 was obtained.

Conclusion: There is a direct relationship between uricemia and neurological functional state in patients with acute ischemic stroke, associating more extreme values with the worst functional prognosis at hospital discharge.

Keywords: Uric Acid, functional prognosis, stroke.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 3, 2020

Introducción

El accidente cerebrovascular que suele presentarse como un episodio agudo denominado ictus, es un problema a nivel mundial por la gran cantidad de muertes y discapacidad que representa. Diversos biomarcadores vienen siendo estudiados como factor pronóstico del

estado funcional neurológico en esta enfermedad. De ellos, los estudios realizados con el ácido úrico muestran resultados contradictorios, asociando diferentes niveles de ácido úrico tanto con mejor como con peor pronóstico funcional neurológico.¹⁻³

¹Estudiante de Medicina Humana XII ciclo en la Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo-Perú.

²Docente de la Facultad de Medicina Humana en la Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo-Perú.

³Docente de la Facultad de Medicina Humana en la Universidad Privada Antenor Orrego y médico neurólogo del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, Trujillo -Perú.

Correspondencia:

Yuvitza Karely Salazar Varela

Universidad Privada Antenor Orrego.

Dirección: La Encalada, calle Amancaes Mz f Lte 30 Dpto 101, La Libertad, Perú.

Teléfono: +51-972313078

E-mail: yuvitza_27@icloud.com // ysalazarv1@upao.edu.pe

El estrés oxidativo y el proceso inflamatorio propio del mecanismo fisiopatológico del ictus isquémico generaría que las especies reactivas de oxígeno y otros radicales libres, amenacen la viabilidad del tejido en las proximidades del núcleo isquémico.^{4,5} El ácido úrico, considerado como el antioxidante más importante del plasma humano elimina radicales libres de oxígeno (en más de dos tercios), quela metales de transición y actúa como sustancia oxidable capaz de aceptar electrones, en esta perspectiva podría actuar como eliminador de radicales libres reduciendo el estrés oxidativo y protegiendo células en la penumbra isquémica.⁶⁻⁸ Sin embargo, diversas investigaciones sugieren que ante la presencia de un metal de transición es capaz de incrementar la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL oxidada) y de manera paradójica, durante su función como captador del peroxinitro también produce radicales de urato.⁹⁻¹¹

Un meta-análisis muestra que existe una buena relación entre los niveles altos de ácido úrico y un mejor resultado después del ictus isquémico agudo¹² mientras que otro estudio, sin embargo resalta que a mayores niveles de uricemia registrados existe un mayor riesgo de sufrir discapacidad durante la fase aguda del ictus isquémico.¹³ Por otro lado, se ha reportado también que valores muy bajos o muy altos de ácido úrico se asocian con un peor pronóstico relevando su doble papel oxidante y como factor protector dado su característica antioxidante.¹⁴ Mientras que otros autores no encuentran asociación alguna entre ambas variables.¹⁵

Se ha descrito que los niveles de ácido úrico en plasma sanguíneo se relacionan con diferentes factores de riesgo del ictus isquémico, sin embargo, se ha descrito también que participa en el control de los radicales libres y, por tanto, podría jugar un papel neuroprotector ante determinadas enfermedades vasculares, especialmente en el ictus haciendo de este una molécula de gran interés ya que esto nos permitirá evaluar estrategias de tratamiento basado en las concentraciones de ácido úrico.

Por todo ello, se ha creído importante analizar si existe relación entre los niveles plasmáticos de ácido úrico y el estado funcional neurológico al alta en los pacientes con ictus isquémico agudo, además de analizar la relación con otras variables que podrían tener efecto sobre el resultado final.

Materiales y métodos

El presente estudio es de tipo observacional, analítico y transversal, fue aprobado por el comité de Investigación y Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego. Se recogieron datos clínicos de un total de 151 pacientes con diagnóstico de ictus isquémico agudo atendidos en el servicio de neurología del Hospital Víctor Lázarte Echegaray y el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta que ingresaron de forma consecutiva durante el periodo abril 2019–octubre 2019. Se excluyeron

pacientes con eventos vasculares secueles previos, ictus hemorrágico, estado de hipercoagulabilidad primario o secundario, gota y nefropatía.

Para el cálculo del ácido úrico sérico los laboratorios de los hospitales donde se recolectó la muestra usaron Uricostat enzimático AA líquida. Las muestras fueron tomadas del plasma, dentro de las primeras 24 horas de hospitalización post ictus isquémico agudo y el pronóstico se midió mediante la escala de Rankin modificada (mRS) al momento del alta hospitalaria, la cual se dicotomizó para indicar la independencia funcional, ya que desde el punto de vista y siguiendo modelos de estudios previos se dividió el pronóstico funcional como favorable si la puntuación en mRS era ≤ 2 o desfavorable si mRS es > 2 .¹⁶

Análisis de datos

Para las variables cualitativas se usó la prueba Chi Cuadrado de Pearson y para las variables cuantitativas la prueba T Student; en ambos casos se usó un nivel de significancia del 5% ($p < 0,05$). Para determinar la relación entre las variables se usó el estadístico Eta. Los datos se analizaron utilizando el Paquete Estadístico IBM SPSS Statistics 25.

Resultados

Del total de pacientes, 55,6% registró un mal estado funcional neurológico al alta hospitalaria, mientras que el 44,4% restante registro un buen estado funcional neurológico. En el grupo de mal pronóstico, se observó que el 82.1% de pacientes tienen más de 60 años, a diferencia del grupo de buen pronóstico quien sólo el 64.2% de pacientes registró más de 60 años; esta diferencia resultó ser significativa.

La localización del ictus basado en criterios clínicos según la propuesta por el OCSP mostró que, en el grupo de pacientes con mal pronóstico, la extensión y localización más frecuentemente hallada fue de tipo POCI (infarto de la circulación posterior) y PACI (infarto parcial de la circulación anterior) con un 31% y 29.8% respectivamente mientras que en el grupo con buen pronóstico la localización y extensión más frecuente fue de tipo LACI (infarto lacunar) que representó el 52.2% de este grupo.

La edad, la localización del ictus y el valor máximo de presión arterial media durante la estancia hospitalaria, muestran ser significativos (Tabla 1).

Los niveles de ácido úrico durante la fase aguda del ictus registraron un valor mínimo de 1.06 mg/dl, un máximo de 9.14 mg/dl y una media de 4.13 mg/dl en el grupo de pacientes con mal pronóstico, valores más extremos en comparación con el grupo con buen pronóstico. Para estudiar la relación entre la uricemia el estado funcional neurológico obtenido mediante el puntaje de la escala de Rankin Modificada, se usó la prueba estadística Eta, dando una estimación de 0.940 cuyo valor al ser cercano a 1 demuestra una relación directa. (Tabla 2).

Tabla 1. Relación entre variables intervinientes y el estado funcional neurológico en pacientes con ictus isquémico.

| Variables intervinientes | Estado funcional neurológico | | | | p | |
|---|------------------------------|----|------------------------------|----|-------|-------|
| | Mal pronóstico = 84 (55,6%) | | Buen pronóstico = 67 (44,4%) | | | |
| Edad | 18-39 | 0 | 0.0% | 2 | 3.0% | 0.028 |
| | 40-59 | 15 | 17.9% | 22 | 32.8% | |
| | 60 a + | 69 | 82.1% | 43 | 64.2% | |
| Sexo | Femenino | 32 | 38.1% | 29 | 43.3% | 0.519 |
| | Masculino | 52 | 61.9% | 38 | 56.7% | |
| Localización de ictus | TACI | 15 | 17.9% | 0 | 0.0% | 0.001 |
| | PACI | 25 | 29.8% | 22 | 32.8% | |
| | LACI | 18 | 21.4% | 35 | 52.2% | |
| | POCI | 26 | 31.0% | 10 | 14.9% | |
| Infección intrahospitalaria | Si | 14 | 16.7% | 13 | 19.4% | 0.663 |
| | No | 70 | 83.3% | 54 | 80.6% | |
| Antecedente de Hipertensión arterial | Si | 62 | 73.8% | 44 | 65.7% | 0.277 |
| | No | 22 | 26.2% | 23 | 34.3% | |
| Antecedente de Diabetes mellitus | Si | 41 | 48.8% | 24 | 35.8% | 0.109 |
| | No | 43 | 51.2% | 43 | 64.2% | |
| Hiperlipidemia | Si | 32 | 38.1% | 22 | 32.8% | 0.503 |
| | No | 52 | 61.9% | 45 | 67.2% | |
| Valor máximo de presión arterial media (mmHg) | 114,62 ± 15,66 | | 108,99 ± 15,59 | | 0.029 | |
| Valor máximo de glucosa en sangre (mg/dl) | 154,07 ± 57,83 | | 141,28 ± 65,47 | | 0.248 | |

X², t-Student, p < 0,05

TACI: infarto completo de la circulación anterior, PACI: infarto parcial de la circulación anterior, POCI: infarto de la circulación posterior, LACI: infarto lacunar.

Tabla 2. Niveles de uricemia y su relación con el estado funcional neurológico en pacientes con ictus isquémico agudo durante el periodo abril 2019- octubre 2019.

| Estado funcional neurológico | Mínimo (mg/dl) | Máximo (mg/dl) | Rango (mg/dl) | Media (mg/dl) | Desviación estándar | Coefficiente Eta |
|------------------------------|----------------|----------------|---------------|---------------|---------------------|------------------|
| Mal pronóstico = 84 (55,6%) | 1.06 | 9.14 | 8.08 | 4.13 | 2.05 | 0.940 |
| Buen pronóstico = 67 (44,4%) | 1.73 | 7.79 | 6.06 | 4.40 | 1.39 | |

Discusión

Uno de los problemas de la salud pública hoy en día está representado por el accidente cerebrovascular debido a su alta mortalidad, por tanto, resulta importante conocer los mecanismos y moléculas implicadas en el daño cerebral. Debido a que al ácido úrico es el principal antioxidante de la sangre y que el estrés oxidativo junto a los radicales libres representan uno de los mecanismos más importantes de esta patología resulta interesante estudiar la relación que existe entre ambos.^{17,18}

Algunas características estudiadas en este trabajo merecen mención por su relevancia significativa en el desenlace final de esta patología, con respecto a la edad se

halló una relación significativa entre los diferentes grupos de edad y su estado final neurológico coincidiendo de manera amplia con diversos estudios.¹⁹⁻²¹

El sexo no resultó tener diferencias significativas estudios realizados Wu et al, Saadat et al y Chonke y colaboradores tampoco encontraron significancia entre los grupos favorables y los de malos resultados funcionales en ambos sexos,^{18,19,22} sin embargo Chen, L-H et al y Wang, Y-F reportan que existe una asociación específica por sexo, concluyendo que valores elevados de uricemia se asocian positivamente con un mejor pronóstico en hombres, pero no en mujeres.^{18,23}

La localización del ictus basado en criterios clínicos según la propuesta por el Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) muestra ser altamente significativa en relación al pronóstico funcional, a pesar de ello la mayoría de trabajos utilizan la clasificación de la Trial of Org 10172 in Acute Stroke Registry (TOAST) para estudiar y reportar la asociación que existe entre los subtipos etiológicos y los resultados funcionales desfavorables; destacando de entre ellos la enfermedad por cardioembolismo y aterosclerosis de grandes vasos.^{19,23-25}

Los resultados de este estudio muestran una relación estadísticamente significativa entre los valores máximos de presión arterial media registrada durante la estancia hospitalaria y el pronóstico al alta, lo que se asemeja a múltiples trabajos donde se reporta que la presión arterial sistólica mayor a 160 mmHg y la presión arterial diastólica mayor a 140 mmHg es significativa en su asociación con el mal pronóstico neurológico en pacientes con ictus isquémico agudo^{19,24,26} sin dejar de mencionar que diferentes estudios ya han reportado la asociación entre la variabilidad de valores altos de presión y los niveles de ácido úrico.^{27,28}

Finalmente se observó que existe una relación directa entre la uricemia y el estado funcional neurológico al alta hospitalaria, además valores más extremos de uricemia se registraron en el grupo de pacientes con mal pronóstico. Este hallazgo concuerda con diferentes estudios, Wu et al. concluyeron que niveles bajos de ácido úrico predicen fuertemente y de manera independiente resultados funcionales pobres a corto plazo y Gu et al reporta que niveles bajos de ácido úrico al ingreso hospitalario, fueron registrados en pacientes con depresión posterior al ictus isquémico, catalogada como pobre pronóstico funcional.^{9,20} Por otro lado, diferentes revisiones reportan que niveles altos con rangos de hiperuricemia incrementan modestamente la incidencia y la mortalidad del ictus isquémico en su fase aguda.^{29,30,31}

Si bien niveles bajos de ácido úrico brindan una mayor desprotección en la zona isquémica debido al exceso de actividad de radicales libre, valores elevados podrían actuar como una fuente promotora de oxidación de partículas LDL e incrementar la adhesión plaquetaria.^{32,9}

Fernández et al y Seet et al reportan que la relación hallada entre el ácido úrico y el pronóstico funcional neurológico se muestra como una relación en "J" o en "U" representado por concentraciones muy bajas y muy elevadas del ácido úrico y el mal pronóstico funcional al alta,^{25,33} sin embargo el presente estudio no revela una asociación no lineal entre dichas variables ya que la puntuación de la escala usada para valorar el estado funcional neurológico no permite realizar un gráfico de dispersión que nos permita evaluar dicha asociación no lineal.

También se ha explorado la función neuro protectora del ácido úrico; Wang et al mediante sus resultados muestra que los altos niveles de ácido úrico en suero

son un factor protector significativo en los hombres en pacientes con accidente cerebrovascular coincidiendo con los resultados de Wu H. y colaboradores.^{23,34}

Amaro e investigadores, realizaron una terapia con ácido úrico para la vasculoprotección en el accidente cerebrovascular isquémico agudo, y sus resultados destacaron la seguridad y el valor clínico potencial de la terapia con el ácido úrico debido a que este reforzaría el papel de las células endoteliales después de la isquemia, generando una mayor supervivencia³⁵ además una revisión literaria muestra que diferentes datos de ensayos clínicos respaldan al ácido úrico como un agente neuroprotector por su efecto antioxidante, influenciado por el éxito de la recanalización y el volumen del infarto.³⁶

En cuanto a las limitaciones, una deficiencia que el presente estudio tiene es que se realizó una sola medición de ácido úrico al ingreso hospitalario, que permitió la evaluación del pronóstico funcional neurológico al alta hospitalaria, el cual fue nuestro periodo de seguimiento. Las mediciones seriadas podrían proporcionar mayor información con respecto al comportamiento de este antioxidante, además de un mayor tiempo de seguimiento para establecer la relación a más días o semanas después del evento cerebrovascular.

En nuestro estudio la medición de la mRS se realizó al alta hospitalaria, ya que se ha reportado que las concentraciones de ácido úrico varían a lo largo de los primeros días tras un evento isquémico.^{35,37} Por tanto, nuestros resultados muestran una asociación significativa de los valores séricos de ácido úrico y el pronóstico funcional neurológico durante los primeros días tras el ictus isquémico.

Conclusiones

Los hallazgos obtenidos, nos permiten concluir que existe una relación directa entre uricemia y estado funcional neurológico en el ictus isquémico agudo, de hecho, se pudo observar que existe una asociación entre los valores extremos de los niveles de uricemia con el grupo de pacientes con mal pronóstico, a diferencia del grupo con buen pronóstico quienes reportaron niveles dentro de los rangos normales. Se identificó que la edad, la localización del ictus y el valor máximo de presión arterial media se relacionan significativamente con el estado funcional neurológico de los pacientes a su alta hospitalaria.

Referencias

1. Davalos Long F, Málaga Germán. El accidente cerebrovascular en el Perú: una enfermedad prevalente olvidada y desatendida. Rev. Perú. med. exp. salud pública. 2014; 31(2): 400-401.
2. Whiteley W, Chong W, Sengupta A, Sandercock P. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: A systematic review. Stroke. 2009;40(1): 380-389.

3. Chiquete E, Ruiz J, Murillo L, Arauz A, Orozco D, Ochoa A, et al. Serum uric acid and outcome after acute ischemic stroke: PREMIER study. *Cerebrovasc.* 2013;35: 168-174.
4. Lakhan SE, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. *J Transl Med.* 2009;(7):97.
5. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci P. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radic Biol Med* 2005;39:841- 52.
6. Ruiz G, Souki A, Martínez S, Cano C, Vargas M, García M, Uric acid: antioxidant and cardiovascular risk factor. Two sides of the same coin. Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas “Dr Felix Gómez”, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. 2012.
7. Sarma AD, Mallick AR, Ghosh AK. Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *Inter J Pharma Sci Res.* 2010; 1: 185 -192
8. Christine G, Witcha I, Mee K, Karumanchi S, Angerhofer A, Johnson J, Henderson G. Reactions of peroxynitrite with uric acid: formation of reactive intermediates, alkylated products and triuret, and in vivo production of triuret under conditions of oxidative stress *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2009 Feb; 28(2): 118–149
9. Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *J Lipid Res.* 2003; 44, 3: 512 - 521.
10. Sautin Y, Johnson R. Uric Acid: The oxidant-antioxidant Paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008; 2, 6: 608 - 619.
11. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010; Jun; 120(6):1791-1799.
12. 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 Neurbiol.*2015.
13. López J, Rojas J, Verdecia R. Los niveles de ácido úrico y su relación con la discapacidad en la fase aguda de la enfermedad cerebrovascular: una preocupación de todos. *MediSur [Internet].* 2010 Feb;8(1): 3-7.
14. Cabrera F, Saavedra P, González A, Fabre O, Sosa-Henriquez M. Uricemia como factor pronóstico del ictus isquémico agudo. *Sociedad española de neurología.* España. 2018.
15. Miedema I, Uyttenboogaart M, Koch M, Kremer B, de Keyser J, et al. Lack of association between serum uric levels and outcome in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2012 Aug 15;319(1-2):51- 55.
16. Chamorro A, Amaro S, Castellanos S, Segura T, Arenillas J. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial. *The lancet Neurology.* Vol 13. N5.2014
17. Moretti A, Ferrari F, Villa RF. Neuroprotection for ischaemic stroke: current status and challenges. *Pharmacol Ther.* febrero de 2015;146:23-34.
18. Chen L-H, Zhong C, Xu T, Xu T, Peng Y, Wang A, et al. Sex-specific Association Between Uric Acid and Outcomes After Acute Ischemic Stroke: A Prospective Study from CATIS Trial. *Sci Rep [Internet].* 30 de noviembre de 2016.
19. Wu S, Pan Y, Zhang N, Jun WY, Wang C. Lower serum uric acid level strongly predict short-term poor functional outcome in acute stroke with normoglycaemia: a cohort study in China. *BMC Neurol [Internet].* 1 de febrero de 2017.
20. Gu Y, Han B, Wang L, Chang Y, Zhu L, Ren W, et al. Low Serum Levels of Uric Acid are Associated With Development of Poststroke Depression. *Medicine (Baltimore).*13 de noviembre de 2015
21. Chen L-H, Zhong C, Xu T, Xu T, Peng Y, Wang A, et al. Sex-specific Association Between Uric Acid and Outcomes After Acute Ischemic Stroke: A Prospective Study from CATIS Trial. *Sci Rep.*2016.
22. Saadat P, Ahmadi Ahangar A, Babaei M, Kalantar M, Bayani MA, Barzegar H, et al. Relationship of Serum Uric Acid Level with Demographic Features, Risk Factors, Severity, Prognosis, Serum Levels of Vitamin D, Calcium, and Magnesium in Stroke. *Stroke Res Treat.* 2 de julio de 2018.
23. Wang Y-F, Li J-X, Sun X-S, Lai R, Sheng W-L. High serum uric acid levels are a protective factor against unfavourable neurological functional outcome in patients with ischaemic stroke. *J Int Med Res.* mayo de 2018;46(5):1826-38.
24. Wei W, Li S, San F, Zhang S, Shen Q, Guo J, et al. Retrospective analysis of prognosis and risk factors of patients with stroke by TOAST. *Medicine.* 13 de abril de 2018
25. Fernández-Gajardo R, Matamala JM, Gutiérrez R, Lozano P, Cortés-Fuentes IA, Sotomayor CG, et al. Relationship between infarct size and serum uric acid levels during the acute phase of stroke. *Mongin AA, editor. PLOS ONE.* 11 de julio de 2019;14(7):e021940.
26. Mapoure YN, Ayeah CM, Doualla MS, Ba H, Ngahane HBM, Mbahe S, et al. Serum Uric Acid Is Associated with Poor Outcome in Black Africans in the Acute Phase of Stroke. *Stroke Res Treat.* 2017;2017:1-9.
27. 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 Conn.* enero de 2016;18(1):53-9.
28. 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 Conn. diciembre de 2015;17(12):929-35.
29. Sarfo FS, Akassi J, Antwi NKB, Obese V, Adamu S, Akpalu A, et al. Highly Prevalent Hyperuricaemia is Associated with Adverse Clinical Outcomes Among Ghanaian Stroke Patients: An Observational Prospective Study. *Ghana Med J.* septiembre de 2015;49(3):165-72.
 30. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 15 de julio de 2009;61(7):885-92.
 31. 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.* febrero de 2014;232(2):265-70.
 32. Winterbourn CC. Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. *Nat Chem Biol.* 2008; 4: 278
 33. 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.* 2010;209(1):215-9.
 34. Wu H, Jia Q, Liu G, Liu L, Pu Y, Zhao X, et al. Decreased uric acid levels correlate with poor outcomes in acute ischemic stroke patients, but not in cerebral hemorrhage patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* marzo de 2014;23(3):469-75.
 35. Amaro S, Jiménez-Altayó F, Chamorro Á. Uric acid therapy for vasculoprotection in acute ischemic stroke. *Brain Circ.* 2019;5(2):55.
 36. Li R, Huang C, Chen J, Guo Y, Tan S. The role of uric acid as a potential neuroprotectant in acute ischemic stroke: a review of literature. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* julio de 2015;36(7):1097-103.
 37. Brouns R, Wauters A, Van De Vijver G, De Surge-loose, Sheorajpanday R, De Deyn PP. Decrease in uric acid in acute ischemic stroke correlates with stroke severity, evolution and outcome. *Clinic Chem Lab Med.* 2010; 48: 383-90.