

## Relación entre la gravedad de la hipertensión arterial esencial y la prevalencia de hiperuricemia

Carlos Campo, Juan García Puig<sup>a</sup>, Julian Segura, José María Alcázar, Rafael García-Robles<sup>b</sup> y Luis M. Ruilope

Unidad de Hipertensión y Departamento de Bioquímica. Hospital 12 de Octubre.

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz. <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

**FUNDAMENTO:** La hiperuricemia se asocia con un riesgo cardiovascular incrementado en pacientes hipertensos. Sin embargo, la relación entre ácido úrico sérico y la gravedad de la hipertensión no ha sido definida con precisión.

Nuestro objetivo fue evaluar si existe una relación independiente entre cambios en la prevalencia de hiperuricemia y la gravedad de la hipertensión arterial.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Estudiamos a tres poblaciones de pacientes de entre 35 y 60 años con hipertensión arterial (HTA) esencial diagnosticada en un hospital universitario en Madrid. La primera población (anterior a 1981) incluía a 325 pacientes, la segunda (entre 1981 y 1989), a 271 y la tercera (entre 1990 y 1999), a 545. Se asignó una escala de puntuación entre 1 y 6 a la gravedad de la hipertensión basada en los valores de presión arterial al diagnóstico (a los grados 1, 2 y 3 de la OMS/SH se les asignó 1, 2 o 3 puntos) y la lesión en órgano diana (hipertrofia ventricular izquierda, retinopatía hipertensiva y proteinuria de más de 300 mg/día con un punto cada uno).

**RESULTADOS:** La concentración de ácido úrico sérico en las tres poblaciones fue de 6,6, 5,8 y 5,5 mg/dl, respectivamente ( $p < 0,05$ , en todas las comparaciones).

En la primera población el 39% de los pacientes presentaba una concentración de ácido úrico sérico superior a 7,0 mg/dl mientras que sólo en el 18,1% de los pacientes en la tercera población se evidenciaba hiperuricemia (diferencia del 20,9%; intervalo de confianza [IC] del 95%: 10,1-32,3;  $p < 0,05$ ). La gravedad de la hipertensión fue mayor en la primera población (media [DE] 2,50 [1,31] puntos) que en la tercera población (1,96 [1,06] puntos;  $p < 0,05$ ), con la segunda en una gravedad intermedia (2,23 [1,01] puntos). Los valores de ácido úrico sérico estuvieron directamente relacionados con la gravedad de la hipertensión en las tres poblaciones ( $r = 0,08$ ;  $p < 0,05$ ). Después de ajustar para posibles factores de confusión mediante un análisis multivariante, el ácido úrico sérico no presentó una asociación significativa con la gravedad de la hipertensión, mientras que la lesión en el órgano diana, la presión arterial sistólica y la creatinina sérica fueron predictores independientes de gravedad.

**CONCLUSIONES:** Los cambios favorables en la gravedad de la HTA en el tiempo se correlacionan de forma significativa con el descenso de prevalencia de la hiperuricemia en el mismo período de tiempo. Inversamente, el hallazgo de hiperuricemia sería un marcador indirecto de repercusión visceral hipertensiva renal.

*Palabras clave:* Ácido úrico sérico. Hiperuricemia. Hipertensión esencial. Lesión de órgano diana. Función renal.

### Relationship between severity of essential hypertension and hyperuricemia

**BACKGROUND:** Hyperuricemia has been associated with an increased risk of cardiovascular disease in hypertensive patients. However, the relation between serum urate and severity of hypertension has not been conclusively defined as yet. We aimed at finding out whether there exists an independent relationship between changes in the prevalence of hyperuricemia and severity of hypertension.

**PATIENTS AND METHOD:** We studied 3 cohorts of patients aged 35 to 60 years with essential hypertension diagnosed at a university hospital in Madrid, Spain. The first cohort (before 1981) included 325 patients, the second (from 1981 to 1989) comprised 271 patients and the third cohort (from 1990 to 1999) included 545 patients. Disease severity ranged from 1 to 6 according to blood pressure levels at diagnosis (WHO/ISH grades 1, 2 or 3 were assigned 1, 2 or 3 points, respectively) and target organ damage (left ventricular hypertrophy, hypertensive retinal vascular changes, and proteinuria above 300 mg/day; one point each).

**RESULTS:** Mean serum urate concentrations in the 3 cohorts were 6.6, 5.8 and 5.5 mg/dL, respectively ( $p < 0.05$  for all comparisons). 39% of patients in the first cohort had a serum urate concentration  $> 7.0$  mg/dL whereas only 18.1% patients in the third group showed hyperuricemia (difference: 20.9%; 95% CI, 10.1 to 32.3;  $p < 0.05$ ). Severity of hypertension was higher in the first cohort (mean  $\pm$  SD,  $2.50 \pm 1.31$  points) than in the third group ( $1.96 \pm 1.06$  points;  $p < 0.05$ ), with the second cohort showing an intermediate severity ( $2.23 \pm 1.01$  points). Serum urate levels were directly related to the severity of hypertension in the 3 groups ( $r = 0.08$ ,  $p < 0.05$ ). In a multivariate analysis, after adjustment for confounding variables, serum urate had no significant association with severity of hypertension. However, target organ damage, systolic blood pressure and serum creatinine were all independent predictors of severity.

**CONCLUSIONS:** Favourable changes in the severity of hypertension for a time period significantly correlate with decreases in hyperuricemia prevalence in the same period. On the other hand, hyperuricemia appears to be an indirect marker of hypertensive renal damage.

*Key words:* Serum uric acid. Hyperuricemia. Essential hypertension. Target organ damage. Renal function.

*Med Clin (Barc)* 2001; 117: 85-89

Correspondencia: Dr. C. Campo Sien.  
Unidad de Hipertensión. Hospital 12 de Octubre.  
Avda. de Córdoba, s/n. 28041, Madrid.  
Correo electrónico: carlos\_campo@mi.madridtel.es

Recibido el 15-1-2001; aceptado para su publicación el 29-5-2001

Habitualmente se considera que más de un tercio de los pacientes con hipertensión arterial esencial sin tratamiento presenta concentraciones aumentadas de ácido úrico sérico (AUS)<sup>1,2</sup>. En general, la hiperuricemia se relaciona con diversos factores de riesgo cardiovascular, como la edad, la obesidad, la hiperlipemia, la enfermedad renal y la aterosclerosis<sup>3</sup>. Sin embargo, un reciente análisis de la Encuesta Nacional de los EE.UU. sobre Salud y Nutrición (NHANES III)<sup>4,5</sup>, y el seguimiento de una serie de casi 8.000 pacientes hipertensos leves a moderados que participaban en un programa de tratamiento han evidenciado que los valores de AUS se asocian significativa y directamente con los episodios cardiovasculares<sup>6</sup>. En varias publicaciones se ha descrito, previamente, una asociación entre AUS y la enfermedad vascular subsecuente<sup>7,20</sup>. En algunos de estos estudios no se pudo demostrar una asociación independiente entre el AUS y la enfermedad cardiovascular<sup>7-8,10,13,17</sup> o se detectó sólo en mujeres<sup>9,14,16</sup>. Por tanto, sigue siendo un asunto controvertido si el AUS es un factor independiente de riesgo cardiovascular<sup>21</sup>.

En nuestra práctica diaria, y comparando con décadas previas, percibimos que en la actualidad los pacientes con hipertensión arterial (HTA) son remitidos en estadios más tempranos de la enfermedad y que la prevalencia de hiperuricemia ha disminuido con el tiempo. En este estudio, se compara la gravedad de la HTA en tres poblaciones de pacientes diagnosticados en 3 décadas diferentes, para evaluar si el AUS puede ser un marcador de la gravedad de la hipertensión y determinar si existe una relación independiente entre la prevalencia de hiperuricemia en estas tres poblaciones y la gravedad de la hipertensión.

### Pacientes y método

La Unidad de Hipertensión del Hospital 12 de Octubre de Madrid es un centro de referencia para el estudio y tratamiento de la HTA y atiende aproximadamente a una población de 500.000 personas. Tres diferentes poblaciones de pacientes hipertensos no tratados, con edades entre 35 y 60 años, se incluyeron en el estudio. La primera población incluyó a pacientes atendidos antes de 1981, la segunda, a pacientes entre 1981 y 1989, y la tercera, entre 1990 y 1999. Las características de la primera población han sido previamente publicadas<sup>22</sup>. Después de una

historia médica completa y un examen físico se obtuvieron análisis rutinarios de sangre y orina de cada paciente. Se definió hipertensión como un promedio de presión arterial, en al menos 3 visitas, superior o igual a 140 mmHg de presión arterial (PA) sistólica o 90 mmHg de PA diastólica. Ninguno de los pacientes recibía medicación en el momento del estudio, puesto que eran pacientes no tratados previamente o efectuaron un lavado de 4 semanas antes del estudio. Los pacientes con hipertensión secundaria, insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia renal crónica (aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/min) no fueron incluidos en el estudio.

*Determinaciones bioquímicas*

Al final del período de lavado, cuando fue preciso, se evaluó la presencia de proteinuria en todos los sujetos. El paciente recogía la orina durante 24 h y se obtenía una muestra de sangre por la mañana después de una noche de ayuno para las determinaciones de laboratorio. Sólo se consideraron válidas las muestras de orina con menos de 5 leucocitos por campo de gran aumento. Las concentraciones séricas y urinarias de creatinina se determinaron sistemáticamente con la reacción de Jaffe. Los valores de AUS se cuantificaron en un autoanalizador multicanal (Hitachi, Tokio, Japón). El valor de AUS se consideró elevado en un sentido absoluto cuando excedía el límite de solubilidad del urato monosódico en suero<sup>23</sup>. A 37 °C el valor de saturación del urato en plasma es 7,0 mg/dl; por ello, por encima de este valor su concentración representa supersaturación en un sentido fisiológico. Además, en estudios epidemiológicos de adultos sanos no seleccionados por gota o hiperuricemia, el 95% de los sujetos presentan concentraciones de AUS de menos de 7,0 mg/dl<sup>24</sup>. Por tanto, se consideró hiperuricemia cuando se hallaron valores de AUS iguales o superiores a 7,0 mg/dl.

*Retinopatía*

La presencia, tipo y extensión de la lesión retiniana hipertensiva se exploró mediante funduscopia en cuarto oscuro. El primer cruce arteriovenoso de cada cuadrante fue seleccionado y evaluado. Se valoraron también el estrechamiento arteriolar focal y la presencia de hemorragias, exudados y edema de papila. Las lesiones retinianas se valoraron según la clasificación de Keith-Wagener-Barker<sup>25</sup>.

*Alteraciones del electrocardiograma*

Se realizó un electrocardiograma (ECG) estándar de 12 derivaciones y se codificó mediante el código de Minnesota<sup>26</sup>. El diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda se efectuó con los criterios de voltaje de Sokolow-Lyon (onda S en V1 más onda R en V5 o V6 ≥ 35 mm).

*Índice de gravedad*

Para poder establecer comparaciones entre hiperuricemia y la gravedad y repercusión de la HTA se creó un parámetro, el índice de gravedad, con una escala de puntuación entre 1 y 6 definida por la gravedad de la hipertensión basada en los valores de PA al diagnóstico (a los grados 1, 2 y 3 de la OMS/SIH se les asignó 1, 2 o 3 puntos) y la lesión en órgano diana (hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica, presencia de retinopatía hipertensiva, y proteinuria de más de 300 mg/día con un punto cada uno).

*Análisis estadístico*

Los resultados se expresan como media (desviación estándar [DE]) o intervalos de confianza (IC) del 95%, según se indique. El análisis estadístico fue realizado usando el programa SPSS (SAS Institute, Cary, NC EE.UU.) versión 8,0. La significación de las diferencias entre grupos de las variables categóricas y continuas fue examinada mediante el test de la  $\chi^2$  de Pearson y la prueba de la t de Student-Fisher, respectivamente. Se calcularon los coeficientes de correlación de Spearman para evaluar el grado de asociación lineal entre las variables seleccionadas. Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para

TABLA 1

**Características demográficas y clínicas de las tres poblaciones de pacientes hipertensos en el momento del diagnóstico**

	Todos (n = 1.141)	Población 1 (n = 325) Antes de 1981	Población 2 (n = 271) 1981-1989	Población 3 (n = 545) 1990-1999
Diagnóstico				
Edad (años)	49,6 (8,4)	49,8 (10)	51,7 (9,9)	49,3 (6,8)
Varones (%)	53,1	57	50,8	51,8
Duración conocida de la HTA (años)	7,3 (4,6)	8,2 (6,1)	7,4 (5,3)	7,1 (4,2)
Peso (kg)	74,9 (13,1)	75,8 (11,8)	73,7 (12,1)	76,7 (13,9) <sup>c</sup>
Índice de masa corporal(kg/m <sup>2</sup> )	28,5 (5,6)	28,3 (6,1)	27,9 (4,9)	29,3 (6,3)
Diabetes (%)	15,2	14,4	14,8	16,1
Tabaquismo (%)	15,0	16,2	15,1	13,8
Presión arterial de consulta (mmHg)				
Sistólica	172 (24)	183 (32)	168 (23) <sup>a</sup>	155 (19) <sup>b,c</sup>
Diastólica	107 (12)	114 (15)	108 (12) <sup>a</sup>	103 (10) <sup>b,c</sup>
Presión arterial media <sup>d</sup> (mmHg)	124 (17)	137 (23)	121 (18) <sup>a</sup>	114 (13) <sup>b,c</sup>
Hipertrofia ventricular izquierda (%)	22,1	35,2	17,5 <sup>a</sup>	11,5 <sup>b,c</sup>
Retinopatía hipertensiva (%)	79,6	86,3	82,7 <sup>a</sup>	71,7 <sup>b,c</sup>
Proteinuria > 300 mg/l (%)	8,9	19,1	6,8 <sup>a</sup>	1,5 <sup>b,c</sup>
Índice de gravedad de HTA <sup>d</sup>	2,1 (1,1)	2,5 (1,3)	2,23 (1,0)	1,96(1,1) <sup>b</sup>

Datos expresados como media (DE).

<sup>a</sup>p < 0,05 población 1 frente a 2; <sup>b</sup>p < 0,05 población 1 frente a 3; <sup>c</sup>p < 0,05 población 2 frente a 3.

<sup>d</sup>La presión arterial (PA) media es la PA diastólica más un tercio de la presión de pulso.

<sup>e</sup>La gravedad de la hipertensión arterial en el momento del diagnóstico oscilaba entre 1 y 6 puntos, y fue arbitrariamente definido de la siguiente forma: los grados 1, 2 y 3 de la OMS/SIH se les asignó 1, 2 y 3 puntos, respectivamente, y la lesión de órganos diana (hipertrofia ventricular izquierda, retinopatía hipertensiva y proteinuria mayor de 300 mg/l) un punto cada uno.

evaluar la influencia de diferentes variables en la asociación entre hiperuricemia y la gravedad de la hipertensión. Todas las pruebas fueron bilaterales y se consideró un valor de p menor de 0,05 como indicativo de diferencia estadísticamente significativa.

**Resultados**

*Características de los pacientes*

Las tres diferentes poblaciones incluían a un total de 1.141 pacientes con hipertensión esencial previamente no tratados y con edades entre los 35 y 60 años de edad. La primera población (previa a 1981) incluyó a 325 pacientes (edad media, 49,8 [10,0] años; un 43% varones); la segunda (de 1981 a 1989) comprendía a 271 pacientes (edad 51,7 [9,9] años; un 49% varones), y la tercera (de 1990 a 1999) incluía a 545 pacientes (edad 49,3 [6,8] años; un 48,2% varones).

Las características clínicas de la población del estudio se exponen en la tabla 1. No se encontraron diferencias significativas en edad, sexo e índice de masa corporal entre las diferentes poblaciones. Sin embargo, varias características básicas diferían en las tres poblaciones. Los pacientes de la primera población evidenciaban una agregación de características demográficas, bioquímicas y valores de PA potencialmente asociados con un aumento del riesgo cardiovascular.

Las PA sistólica y diastólica fueron significativamente mayores en la primera población en comparación con la segunda y tercera poblaciones. La PA media fue marcadamente mayor en la primera población (137 mmHg) respecto a la segunda (121 mmHg, diferencia de media de 16 mmHg; IC del 95%: 5,3-19,4; p < 0,05) y respecto a la tercera (114 mmHg; diferencia media de 23 mmHg; IC del

95%: 12,1-38,6; p < 0,01). La lesión en órgano diana también fue más prevalente en la primera que en la segunda y tercera poblaciones (tabla 1). La hipertrofia ventricular izquierda, el daño vascular hipertensivo y la proteinuria fueron muy frecuentes en los hipertensos diagnosticados antes de 1981, en comparación con los diagnosticados entre 1990 y 1999. Así, la gravedad de la HTA aparecía marcadamente alta en la primera población en comparación con la segunda población (diferencia media de 0,27 puntos; IC del 95%: 0,11-0,41 puntos; p < 0,05) y la tercera (diferencia media de 0,43 puntos; IC del 95%: 0,28-0,59 puntos; p < 0,01).

*Acido úrico sérico*

La media de AUS estaba significativamente elevada en la primera (6,6 mg/dl) respecto a la tercera población (5,5 mg/dl; diferencia media de 1,1 mg/dl; IC del 95%: 1,0-1,2 mg/dl; p < 0,01) con un valor intermedio para la segunda población (5,8 mg/dl; diferencia media de 0,3 mg/dl; IC del 95%: 0,1-0,5; p < 0,05) (tabla 2). Una proporción sustancial (39,0%) de los pacientes hipertensos diagnosticados antes de 1981 tenían una concentración de AUS igual o superior a 7,0 mg/dl. Por contra, este porcentaje disminuía al 23,1 y al 18,1% en la segunda y tercera poblaciones, respectivamente (p < 0,05 respecto a la primera). Cuando se analizó la prevalencia de hiperuricemia según el sexo, el 52,0% de los varones y el 29,3% de las mujeres posmenopáusicas tenían hiperuricemia en la primera población, mientras que la prevalencia fue de 12,1% en varones y 5,2% en mujeres posmenopáusicas en la tercera población. Las diferencias obser-

TABLA 2

**Características bioquímicas de las tres poblaciones de pacientes hipertensos en el momento del diagnóstico**

	Todos (n = 1.141)	Población 1 (n = 325) Antes de 1981	Población 2 (n = 271) 1981-1989	Población 3 (n = 545) 1990-1999
Diagnóstico				
Ácido úrico sérico (mg/dl)	5,8 (1,9)	6,6 (2,0)	5,8 (1,8) <sup>a</sup>	5,5 (1,5) <sup>b,c</sup>
Hiperuricemia (%)	22,6	39	23,1 <sup>a</sup>	18,1 <sup>b,c</sup>
Creatinina sérica (mg/dl)	1,05 (0,38)	1,10 (0,42)	1,06 (0,37)	1,00 (0,42) <sup>b</sup>
Triglicéridos (mg/dl)	132,8 (72,6)	133,3 (69,7)	131,4 (68,1)	132,6 (73,7)
Colesterol total (mg/dl)	226,2 (42,0)	225,1 (42,7)	224,2 (43,8)	227,2 (41,37)
cHDL (mg/dl)	49,7 (15,4)	48,9 (19,6)	49,5 (17,8)	50,8 (13,3)
cLDL (mg/dl)	149,6 (37,6)	148,3 (37,4)	147,6 (38,2)	150,0 (37,2)

Datos expresados como media (DE).

<sup>a</sup>p < 0,05 población 1 frente a 2; <sup>b</sup>p < 0,05 población 1 frente a 3; <sup>c</sup>p < 0,05 población 2 frente a 3. cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

TABLA 3

**Características demográficas y clínicas de las tres poblaciones de pacientes hipertensos con y sin hiperuricemia (AUS ≥ 7,0 mg/dl)**

Diagnóstico	Población 1 antes de 1981		Población 2 1981-1989		Población 3 1990-1999	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No
Hiperuricemia (sí/no)						
N	127	198	63	208	99	446
Varones (%)	79,1	36,0 <sup>b</sup>	68,9	34,0 <sup>b</sup>	83,5	38,2 <sup>b</sup>
Duración conocida de la HTA (años)	8,9	6,7 <sup>a</sup>	7,2	5,3 <sup>a</sup>	6,7	4,9 <sup>a</sup>
Diabetes (%)	15,9	14,7	15,2	13,4	16,8	15,8
Hipertrofia ventricular izquierda (%)	38,0	27,1 <sup>a</sup>	16,5	7,0 <sup>b</sup>	21,2	9,1 <sup>b</sup>
Retinopatía hipertensiva (%)	93,2	78,2 <sup>a</sup>	88,1	69,1 <sup>a</sup>	74,9	63,3 <sup>a</sup>
Proteinuria > 300 mg/l (%)	22,8	17,7 <sup>a</sup>	8,8	6,5 <sup>a</sup>	3,5	1,5 <sup>a</sup>
Índice de gravedad de HTA <sup>c</sup>	2,59	2,31 <sup>a</sup>	2,49	2,22 <sup>a</sup>	2,27	1,92 <sup>a</sup>

Datos expresados como media.

<sup>a</sup>p < 0,05 frente a pacientes normouricémicos en la misma población; <sup>b</sup>p < 0,01 frente a pacientes normouricémicos en la misma población.

<sup>c</sup>La gravedad de la hipertensión arterial en el momento del diagnóstico oscilaba entre 1 y 6 puntos, y fue arbitrariamente definido de la siguiente forma: los grados 1, 2 y 3 de la OMS/SH se les asignó 1, 2 y 3 puntos, respectivamente, y la lesión de órganos diana (hipertrofia ventricular izquierda, retinopatía hipertensiva y proteinuria mayor de 300 mg/l) un punto cada uno. AUS: ácido úrico sérico.

TABLA 4

**Regresión lineal múltiple en todos los pacientes con el índice de gravedad como variable dependiente**

	Beta	IC del 95% beta	Odds ratio	p
Acido úrico sérico (mg/dl)	0,023	-0,11-0,057	1,02	0,177
Presión arterial sistólica (mmHg)	0,032	0,030-0,034	1,03	0,000
Lesión de órgano diana	0,761	0,615-0,907	2,13	0,000
Creatinina sérica (mg/dl)	0,267	0,078-0,455	1,29	0,006
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	0,027	0,001-0,006	1,02	0,043

IC: intervalo de confianza; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. Las siguientes variables fueron retiradas del modelo: edad, sexo, peso, índice de masa corporal, presión arterial sistólica y diastólica, duración de la hipertensión arterial, presencia de diabetes, hábito tabáquico, colesterol total, cHDL, cLDL, triglicéridos séricos y glucosa plasmática.

vadas en el AUS contrastan con los valores similares de creatinina sérica y del perfil lipídico observados en las tres poblaciones (tabla 2).

Cuando los sujetos estudiados se agrupan según la presencia de hiperuricemia en la evaluación basal, aparecían notables diferencias (tabla 3).

Los pacientes con un AUS igual o superior a 7,0 mg/dl evidenciaban una agregación de factores demográficos, valores de PA y valores bioquímicos, asociados con un riesgo cardiovascular aumentado. En las tres poblaciones, los pacientes con hiperuricemia evidenciaban una alta prevalencia de sexo masculino

y una duración aumentada de la enfermedad hipertensiva, en comparación con los pacientes normouricémicos. Además, la lesión orgánica fue más prevalente en las tres poblaciones en los pacientes hiperuricémicos respecto a los normouricémicos. De hecho, el índice de gravedad de la HTA fue significativamente mayor en los pacientes con AUS elevado cuando se comparaba con pacientes normouricémicos.

Dado que las mujeres en edad fértil tienden a presentar valores más bajos de AUS que los varones de la misma edad, mientras que entre varones y mujeres posmenopáusicas los valores son simila-

res<sup>24</sup>, examinamos si la hiperuricemia se asociaba con la gravedad de la HTA en la subpoblación de varones y mujeres posmenopáusicas.

La hiperuricemia se correlacionaba significativamente con el índice de gravedad de la HTA. La concentración media de AUS era menor (5,5 [1,6] mg/dl) en pacientes con un índice de gravedad entre 1 y 2 y mayor (6,3 [1,7] mg/dl) en los sujetos con un índice de gravedad entre 5 y 6, estando los pacientes clasificados con un índice de gravedad entre 3 y 4, con valores intermedios de AUS (5,9 [1,8] mg/dl). La correlación entre el AUS y el índice de gravedad fue estadísticamente significativo (r = 0,08 ; p < 0,05).

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión lineal, método *backward*, para descartar la influencia de variables de confusión en la asociación entre la hiperuricemia y el índice de gravedad de la HTA. Se incluyeron en el modelo inicial, edad, sexo, peso, índice de masa corporal, PA sistólica y diastólica, duración de la HTA, presencia de diabetes, hábito tabáquico, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos séricos, creatinina sérica, AUS, glucosa plasmática y la presencia de lesión de órgano diana, definida como la presencia de hipertrofia ventricular izquierda en el ECG y/o retinopatía y/o proteinuria. El modelo final tras retirar las variables no significativas en la asociación se expone en la tabla 4. La presencia de lesión en órgano diana (OR: 2,13; IC del 95%: 0,6-0,91), la PA sistólica (OR: 1,03; IC del 95%: 0,030-0,034), el índice de masa corporal (OR: 1,02; IC del 95%: 0,001-0,006), y la creatinina sérica (OR: 1,29; IC del 95%: 0,08-0,45) se asocian de forma significativa e independiente con el índice de gravedad de la HTA, mientras que, tras el ajuste, el AUS no mantiene una relación significativa con la gravedad de la HTA (OR: 1,02; IC del 95%: -0,11 a 0,06). Estos datos no cambiaban de forma importante si se excluían las variables de lesión orgánica implicadas en la definición del índice de gravedad.

Asimismo, se construyeron tablas de 2 x 2 para evaluar el valor predictivo, positivo y negativo, de la hiperuricemia para indicar lesión de órgano diana. Se utilizó un índice de gravedad mayor de 3 puntos para señalar gravedad hipertensiva. El valor predictivo positivo y negativo de la hiperuricemia (≥ 7,0 mg/dl) para indicar daño hipertensivo fue del 35,2 y el 74,1%, respectivamente.

**Discusión**

Este estudio demuestra que los valores de AUS en los pacientes con HTA se asocian de forma significativa, pero no inde-

pendiente, con la gravedad de la enfermedad. Desde 1981 se ha estudiado a unos 1.100 pacientes con HTA esencial, que se han agrupado en tres períodos diferentes. Cuando se compararon entre las tres poblaciones las características clínicas y bioquímicas de los pacientes, fue evidente que la gravedad de la HTA en los pacientes estudiados disminuía con el tiempo. No sólo los valores de PA eran significativamente más bajos en los últimos años respecto a las décadas previas, sino que la prevalencia de las lesiones cardíacas, renales y retinianas estaban marcadamente reducidas en los pacientes de la última población respecto a los remitidos hace 20 años. Aunque los criterios de derivación de pacientes para valoración a una unidad especializada de HTA han podido modificarse en el tiempo, en una reciente publicación de Kannel et al<sup>27</sup> que recoge la evolución de la gravedad de la hipertensión y la repercusión hipertensiva en la población de Framingham, se describe una reducción en la prevalencia de PA elevada y un descenso concomitante de la detección de hipertrofia ventricular izquierda en esta población. Por tanto, estos datos apoyan que la evolución encontrada en nuestra población puede reflejar realmente una mejor detección y control de la hipertensión en España.

Los resultados del presente estudio parecen indicar que cuanto mayor es la cifra de PA y la lesión en los órganos diana, mayores son las posibilidades de encontrar valores elevados de AUS en pacientes hipertensos esenciales no tratados previamente. Puesto que la hiperuricemia se ha asociado de forma significativa con los episodios cardiovasculares<sup>6</sup>, nuestra hipótesis es que el aumento de AUS puede ser un marcador de la gravedad de la HTA y de lesión de órgano diana, concretamente la renal.

En nuestra población, el AUS se correlaciona en la HTA con el peso corporal, la PA, los triglicéridos, la creatinina sérica y el sexo masculino.

Además, después de ajustar estas variables y otras que pueden influir en el índice de gravedad, el AUS no aparecía como marcador independiente. Obviamente, la PA sistólica y la lesión visceral hipertensiva estaban incluidas dentro de la definición del índice de gravedad; sin embargo, el índice de masa corporal con significación marginal y, especialmente, la creatinina sérica son predictores independientes de la gravedad en lugar del AUS.

Aunque el índice de gravedad es un parámetro arbitrario, fue definido con el objeto de unificar la gravedad de las cifras de presión y los datos de repercusión hipertensiva disponible en nuestra población. De hecho, la tendencia de los resul-

tados se mantenía similar cuando se excluía la PA o se analizaban solos cada uno de los parámetros de repercusión visceral. De igual forma, no hubo modificaciones sensibles en los resultados cuando se realizaron análisis estratificados en las distintas poblaciones, ni cuando se evitaron en el modelo las variables que estaban incluidas en la definición del índice de gravedad. El modelo multivariante con el índice de gravedad como variable dependiente, realizado en la población total (tabla 4), es el que ofrecía el mayor poder estadístico.

Como era de esperar por los resultados del análisis multivariante, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo del AUS como predictor de la lesión de órgano diana o la gravedad de la HTA fueron muy pobres. Por esta razón, el AUS no parece útil como marcador clínico de la gravedad de la HTA.

La hiperuricemia en pacientes hipertensos, probablemente, refleja la presencia de vasoconstricción renal y un descenso del flujo plasmático renal<sup>28</sup>, es decir, una nefroangiosclerosis hipertensiva incipiente<sup>29</sup>; además, el AUS se correlaciona con la excreción urinaria de albúmina<sup>30</sup>. La nefroangiosclerosis no sólo se acompaña con mayor frecuencia de las alteraciones metabólicas asociadas a la hipertensión<sup>31</sup> sino que es un marcador de la existencia de lesiones avanzadas de aterosclerosis en las arterias coronarias<sup>32</sup>.

Por otro lado, se ha implicado el AUS en el desarrollo de HTA<sup>33</sup> a través de un aumento en la reabsorción de sodio en la región proximal al túbulo distal, y se ha propuesto que la hiperinsulinemia puede mediar este efecto<sup>34,35</sup> al producir un aumento paralelo de reabsorción de sodio y de ácido úrico, que conduciría a HTA e hiperuricemia<sup>36,37</sup>. La posterior progresión de la lesión de los vasos renales estaría acompañada por valores superiores de AUS, mayores valores de PA y de lesión visceral.

De hecho, el aumento de los valores de AUS durante el tratamiento mantenido con diuréticos se puede correlacionar con la reducción en el beneficio estimado por la reducción de PA obtenida con diuréticos<sup>38,39</sup>. Podría argumentarse que aquellos pacientes que presentan una elevación significativa de AUS cuando se les administra un diurético son aquellos que potencialmente presentan un deterioro de la hemodinámica renal, en asociación con alteraciones metabólicas. Si éste fuera el caso, en estos pacientes los diuréticos deberían reservarse como segundo o tercer escalón de terapia.

En definitiva, la población atendida en la unidad de hipertensión arterial presenta una menor gravedad y repercusión visceral que la remitida para estudio hace

unas décadas. De forma paralela, encontramos una disminución en los valores de AUS y en la prevalencia de hiperuricemia entre las diferentes poblaciones de pacientes. Así, un diagnóstico y un tratamiento más temprano de la elevación de PA permitiría, teóricamente, evitar las posteriores elevaciones en los valores de AUS, puesto que impide el desarrollo y progresión de la lesión hipertensiva en los órganos diana.

Los distintos análisis demuestran que tanto la hiperuricemia como los valores de AUS se correlacionan fuertemente con diferentes parámetros de gravedad de HTA y repercusión hipertensiva, y que esta asociación puede depender fundamentalmente de la presencia de lesión renal hipertensiva temprana, como lo sugiere que sea la creatinina sérica y no el AUS la que se asocie de forma independiente con la gravedad de la HTA. Por tanto, nuestros resultados sugieren que el AUS refleja la repercusión vascular hipertensiva y especialmente la renal y que, por tanto, la elevada prevalencia de hiperuricemia descrita en hipertensos está probablemente relacionada con la existencia anterior de mayor frecuencia de formas más graves de HTA. Por otro lado, la capacidad predictiva independiente de los valores de AUS respecto al desarrollo de episodios cardiovasculares encontrado en diversos estudios<sup>7-19</sup> debe depender en gran medida del valor pronóstico del daño renal<sup>40-42</sup> con el que, según nuestros datos, se asocia estrechamente y del hecho de que la función renal se estime de forma grosera a través de la creatinina sérica, lo que puede permitir que el AUS se mantenga independiente a pesar de los ajustes.

En una revisión crítica de la bibliografía recientemente publicada<sup>43</sup> no se encuentran evidencias del papel del AUS en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, por lo que probablemente el AUS refleja e integra diferentes factores de riesgo y sus posibles interacciones.

En conclusión, los cambios favorables en la gravedad de la hipertensión en diferentes poblaciones en el tiempo se correlacionan de forma significativa con el descenso paralelo de prevalencia de la hiperuricemia en esas mismas poblaciones. Por ello, podría considerarse que el hallazgo de hiperuricemia sería un marcador indirecto de repercusión visceral hipertensiva renal, lo que supondría el sustrato de la capacidad predictiva de riesgo cardiovascular descrita para los valores elevados de AUS.

#### Agradecimiento

Este trabajo se ha realizado, en parte, gracias a las becas del Fondo de Investigaciones Sanitarias FIS 98/0003-01 y de la Dirección General de Investigación de la CAM, 08.4/0003/1997.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Breckenridge A. Hypertension and hyperuricaemia. *Lancet* 1966; 1: 15-18.
2. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal disease. *N Eng J Med* 1966; 275: 457-464.
3. García Puig J, Ruilope LM. Uric acid as a cardiovascular risk factor. *J Hypertens* 1999; 17: 869-872.
4. Ward HJ. Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension [fe de rrores en: *Lancet* 1998; 352: 912]. *Lancet* 1998; 352: 670-671.
5. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *JAMA* 2000; 283: 2404-2410.
6. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 144-150.
7. Klein R, Klein BE, Cornni JC, Maready J, Cassel JC, Tyroler HA. Serum uric acid. Its relationship to coronary heart disease risk factors and cardiovascular disease, Evans County, Georgia. *Arch Intern Med* 1973; 132: 401-410.
8. The Coronary Drug Project Research Group. Serum uric acid: Its association with other risk factors and with mortality in coronary heart disease. *J Chron Dis* 1976; 29: 557-569.
9. Persky VW, Dyer AR, Idris-Soven E, Stamler J, Shekelle RB, Schoenberger JA. Uric acid: a risk factor for coronary heart disease? *Circulation* 1979; 59: 969-977.
10. Fessel WJ. High uric acid as an indicator of cardiovascular disease. Independence from obesity. *Am J Med* 1980; 68: 401-404.
11. Yano K, Reed DM, McGee DL. Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. Relationship to biologic and lifestyle characteristics. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 653-666.
12. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, Stokes JD, Castelli WP. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 11-18.
13. Bengtsson C, Lapidus L, Stendahl C, Waldenström J. Hyperuricaemia and risk of cardiovascular disease and overall death. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta Med Scand* 1988; 224: 549-555.
14. Levine W, Dyer AR, Shekelle RB, Schoenberger JA, Stamler J. Serum uric acid and 11.5-year mortality of middle-aged women: findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 257-267.
15. Woo J, Swaminathan, Cockram C, Lau E, Chan A. Association between serum uric acid and some cardiovascular risk factors in a Chinese population. *Postgrad Med J* 1994; 70: 486-491.
16. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 637-644.
17. Lee J, Sparrow D, Vokonas PS, Landsberg L, Weiss ST. Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 288-294.
18. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart* 1997; 78: 147-153.
19. Lehto S, Niskanen L, Ronnema T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998; 29: 635-639.
20. 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* 1999; 131: 7-13.
21. Hollenberg NK. Literature alert. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 5-8.
22. Alcázar J, Ruilope L, Ladrón de Guevara P, Barrientos A, Millet VG, Bello I et al. Hiperuricemia e hipertensión arterial esencial. *Nefrología* 1982; 2: 145-149.
23. Kelley WN. Hyperuricemia. En: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, editores. *Textbook of rheumatology*. Filadelfia: W.B. Saunders, Co., 1989; 571-578.
24. Mikkelsen WM, Dodge HJ, Vallkenburg H. The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout or hyperuricemia: Tecumseh, Michigan, 1959-1960. *Am J Med* 1965; 39: 242-251.
25. Keith NM, Wagener HP, Barker MW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939; 197: 332-343.
26. Roose GA, Blackburn H. *Cardiovascular Survey Methods*. Ginebra: World Health Organization Monograph Series, N.º 56; 1968: 1-188.
27. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new concepts from Framingham. *Am J Hypertens* 2000; 13: S3-S10.
28. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, Suárez DH, Aristimuno GG. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980; 93: 817-821.
29. Ruilope LM, Campo C, Rodríguez-Artalejo F, Lahera V, García-Robles R, Rodicio JL. Blood pressure and renal function: therapeutic implications. *J Hypertens* 1996; 14: 1259-1263.
30. Mattei P, Arzilli F, Giovannetti R, Penno G, Arrighi P, Taddei S. Microalbuminuria and renal haemodynamics in essential hypertension. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 755-760.
31. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – The role of insulin resistance and the sympatho-adrenal system. *N Eng J Med* 1996; 334: 374-381.
32. Tracy RE, Strong JP, Newman WP III, Malcom GT, Oalman MC, Guzman MA. Renovascular pathies of nephrosclerosis in relation to atherosclerosis at ages 25-54 years. *Kidney Int* 1996; 49: 564-570.
33. Capuccio FP, Strazzullo P, Farinano E, Trevisan M. Uric acid metabolism and tubular sodium handling. Results from a population-based study. *JAMA* 1993; 270: 354-359.
34. Quinones-Galvan A, Ferrannini E. Renal effects of insulin in man. *J Nephrol* 1997; 10: 188-191.
35. Kerkalainen P, Sarlund H, Laakso M. Long-term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance. *Metabolism* 2000; 49: 1247-1254.
36. Tykarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemic related to decreased urate secretion. *Nephron* 1991; 59: 364-368.
37. De Wardener HE. The primary role of the kidney and salt intake in the etiology of essential hypertension: part I. *Clin Sci* 1990; 79: 193-200.
38. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, Shorr RI, Wan JY, Somes GW et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens* 2000; 18: 1149-1154.
39. Langford HG, Blaufox MD, Borhani NO, Curb JD, Molteni A, Schneider KA et al. Is thiazide-induced uric acid elevation harmful? Analysis of data from the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Arch Intern Med* 1987; 147: 645-649.
40. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox D, Simon D, Langford HG et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Hypertension* 1989; 13 (Supl 1): I-80-I-93.
41. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
42. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, De Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: intervention as a goal in hypertension treatment. *Lancet* 2000; 356: 366-372.
43. Culleton BF. Uric acid and cardiovascular disease: a renal-cardiac relationship? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 371-375.