

CONCENTRACIONES DE ÁCIDO ÚRICO E HIPERURICEMIA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

Ivonne López-Rosado¹, Hedy Luz-Araujo¹, Mery Guerra-Velásquez², Eduardo Reyna-Villasmil², Jorly Mejía Montilla², Nadia Reyna-Villasmil², Duly Torres-Cepeda².

¹Servicio de Medicina Interna. ²Servicio de Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia.

Hospital Central "Dr. Urquinaona". Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela. Teléfono: 0416-2605233. E-mail: sippenbauch@gmail.com

Resumen

El objetivo de la investigación fue relacionar las concentraciones de ácido úrico y la presencia de hiperuricemia con la presión arterial en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, que acudieron a la emergencia y fueron hospitalizados en el servicio de Medicina Interna en el Hospital Central "Dr. Urquinaona". Se seleccionaron pacientes normotensos como controles sanos. Se evaluaron las concentraciones de ácido úrico, los grados de hiperuricemia y las características clínicas de los pacientes. Se encontraron valores significativamente más elevados en los valores de ácido úrico en los casos comparado con los controles (7,2 +/- 1,4 mg/dl comparado con 3,6 +/- 0,3 mg/dl; $p < 0,05$). Se observó relación positiva y estadísticamente significativa entre las concentraciones de ácido úrico y los valores de presión arterial sistólica ($r = 0,572$) y diastólica ($r = 0,543$; $p < 0,05$). El riesgo relativo en el grupo de riesgo moderado, alto y muy alto fue de 1,7, 2,5 y 31,8, respectivamente (p para la tendencia $< 0,001$). Se concluye que existe una relación positiva significativa entre las concentraciones de ácido úrico, la hiperuricemia y la presión arterial en pacientes con hipertensión arterial sistémica.

Palabras clave: Ácido úrico. Hiperuricemia. Hipertensión arterial sistémica.

Abstract

Uric acid concentrations and hyperuricemia in patients with systemic arterial hypertension.

The objective of the research was to relate uric acid concentrations and presence of hyperuricemia to blood pressure in patients with systemic arterial hypertension. Patients with diagnosis of systemic arterial hypertension, who assisted to the emergency and internal medicine consult and were hospitalized in the Hospital Central "Dr. Urquinaona" were selected. Normotensive patients were selected as healthy controls. Uric acid concentrations, hyperuricemia degree and clinical characteristics of patients were evaluated. There were significant higher values of uric acid in case group compared with controls (7.2 +/- 1.4 mg/dl compared with 3.6 +/- 0.3 mg/dl; $p < 0.05$). There was a positive and significant correlation between uric acid concentrations and systolic ($r = 0.572$) and diastolic blood pressure ($r = 0.543$; $p < 0.05$). Relative risk in moderate, high and very high risk groups were 1.7, 2.5 and 31.8, respectively (p for tendency $p < 0.01$). It is concluded that there is a positive and significant relation among uric acid concentrations, hyperuricemia and blood pressure in patients with systemic arterial hypertension.

Key words: Hyperuricemia. Systemic arterial hypertension.

INTRODUCCIÓN.

Las causas de hiperuricemia en el humano han sido atribuidas tanto a disminución de la excreción como a incremento en la producción de ácido úrico. Se ha documentado la disminución de la depuración de ácido úrico, reflejado por alteración de la función tubular, mientras que algunas investigaciones han propuesto que la alteración del metabolismo de las purinas en los diferentes sistemas puede ser la posible explicación a la sobreproducción de ácido úrico (Johnson et al. 2005). Los mecanismos que pueden elevar el ácido úrico en los hipertensos son los siguientes: reducción del flujo sanguíneo renal que estimula la reabsorción de urato, isquemia local microvascular, aumento de producción de lactato por

la isquemia antes citada, la cual bloquea la secreción de urato en el túbulo proximal, aumento en la degradación de ácido ribonucleico y desoxiribonucleico y de la síntesis de ácido úrico por acción de la xantina-oxidasa (Taniguchi et al. 2001). Todo lo anterior aumenta la producción de uratos que neutralizan el óxido nítrico endotelial y produce disfunción del endotelio vascular (Nakanishi et al. 2003). Aparentemente, la sintetasa de óxido nítrico se desacopla y produce radicales superóxido en vez de óxido nítrico (Johnson et al. 2003; Johnson et al. 2005).

La hiperuricemia es un hallazgo frecuente en los pacientes con hipertensión y se asocia con alteración del flujo sanguíneo renal (nefroesclerosis

hipertensiva), síndrome metabólico (hiperinsulinemia / resistencia a la insulina) e hiperlipidemia (Mazzali et al. 2001). Otro estudio ha demostrado que el ácido úrico es un factor de riesgo independiente para enfermedades cardiovasculares en los hipertensos, aunque esta asociación continua siendo controversial. Las posibles explicaciones para estos resultados pueden ser: la fluctuación de las concentraciones de ácido úrico y las variaciones étnicas en la incidencia de enfermedad cardiaca coronaria y enfermedad cerebrovascular (Nakagawa et al. 2005).

Las alteraciones renales que llevan a insuficiencia renal son una potencial complicación del síndrome metabólico. La hiperuricemia ha sido generalmente utilizada como un marcador de enfermedad renal más que un factor de riesgo en la progresión de esta (Kroke et al. 1998). Sin embargo, estudios en animales han demostrado que la hiperuricemia leve sin depósito de cristales en el sistema renal lleva al desarrollo de lesión intersticial renal, la cual ha sido asociada con el desarrollo de diferentes arteriopatías aferentes, independiente al daño causado por la hipertensión (Sundström et al. 2005). Esto ha aumentado las posibilidades que la hiperuricemia pueda ser un factor de riesgo general de las alteraciones renales. El ácido úrico sérico es el parámetro clínico que mejor se correlaciona con las patologías renales (Kroke et al. 1998).

Estudios en animales y humanos han demostrado repetidamente una asociación estadísticamente independiente entre las concentraciones de ácido úrico y el riesgo de hipertensión. Esta relación de causalidad ha sido ampliamente debatida. Diferentes estudios han propuesto la fuerte coincidencia de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, como el síndrome metabólico como un todo y sus componentes individuales, como factores de confusión (Johnson et al. 2005; Short et al. 2005; Krishnan et al. 2007). Varios estudios han relacionado la medición única de las concentraciones de ácido úrico con la aparición de la hipertensión muchos años después (Mazzali et al. 2001; Mazzali et al. 2002). Esto puede ser considerado una limitación, ya que tanto la hiperuricemia como el colesterol sérico, puede fluctuar en el tiempo como respuesta a cambios de la dieta y uso de medicamentos (Mazzali et al. 2002).

El objetivo de la investigación fue relacionar las concentraciones de ácido úrico y la presencia de hiperuricemia con la presión arterial en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica.

MÉTODOLÓGÍA.

Se incluyeron pacientes entre 30 y 65 años, con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica que acudieron a la emergencia y fueron hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Central "Dr. Urquinaona" de Maracaibo. Se excluyeron los pacientes alcohólicos, con diagnóstico de gota, alteraciones ortopédicas, enfermedad hepática crónica y / o renal preexistente que para el momento del examen utilizaran medicamentos que pudieran alterar el metabolismo del ácido úrico (por ejemplo alopurinol) y que tuvieran por lo menos dos meses sin ningún tipo de tratamiento antihipertensivo.

La hipertensión se definió como sigue: 1) presión arterial sistólica mayor de 160 mm de Hg, 2) presión arterial diastólica mayor de 90 mm de Hg, 3) antecedentes de tratamiento para la hipertensión de más de un año. La hiperuricemia se definió como concentraciones séricas mayores de 7 mg/dl en hombres y hasta 6,5 mg/dl en mujeres.

En los pacientes con diagnóstico de hipertensión (grupo A) se midió la presión arterial sentado y luego de 20 minutos de reposo, usando un esfigmomanómetro de mercurio estándar con un manguito de 14 centímetros. La presión arterial sistólica y diastólica (tomada en relación con el quinto ruido de Kortkoff) se ubicó con relación al punto de 2 mm de Hg más cercano. El método palpatorio se utilizó para verificar las lecturas auscultatorias de la presión arterial sistólica. La presión arterial sistólica y diastólica se calcularon del promedio de la presión arterial de cada brazo. Los individuos se midieron y se pesaron para calcular el índice de masa corporal.

Se seleccionaron pacientes con edades similares a los casos pero sin hipertensión arterial sistémica como controles (grupo B). En estos pacientes se realizaron los mismos procedimientos que en los casos.

Todas las muestras se almacenaron en tubos con EDTA a -20 grados C para ser enviadas al laboratorio clínico del hospital. se obtuvo el suero posterior a centrifugación a baja revoluciones, a 4 grados Celsius por una hora. Las concentraciones de ácido úrico se determinaron con el autoanalizador ABA-VP, usando métodos enzimáticos.

Los valores se expresaron como valores absolutos y relativos. Todos los análisis longitudinales se realizaron como análisis completos usando estadística descriptiva y analítica. Para establecer el riesgo relativo se realizó una regresión logística múltiple incluyendo los factores de riesgo y las concentraciones de ácido úrico. Los datos se presentaron en tablas y figuras. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS.

Se seleccionó un total de 70 pacientes, de los cuales 35 fueron hipertensos (grupo A, casos) y 35 eran normotensos (grupo B, controles). Las características de los casos se muestran en la tabla 1. Se encontraron valores significativamente más elevados en los valores de ácido úrico (7,2 +/- 1,4 mg/dl comparado con 3,6 +/- 0,3 mg/dl) en los casos comparado con

los controles. En el grupo A, 31 pacientes (88,6%) presentaron hiperuricemia comparado con 5 pacientes (14,2%) del grupo B (p < 0,05). Los factores de riesgo para hipertensión por cada cuartil de valor de ácido úrico fueron asignados por grupo de riesgo entre los controles (bajo, moderado, alto y muy alto) se muestran en la tabla 2.

Tabla 1. Características generales.

	Casos (n = 35)	Controles (n = 35)	p
Edad (años)	57,7 +/- 9,6	57,7 +/- 9,7	ns
Sexo masculino, n (%)	27 (77,1)	26 (74,2)	ns
Antecedentes de hipertensión, n (%)	14 (40,0)	1 (2,8)	< 0,05
Antecedentes de diabetes, n (%)	5 (22,9)	3 (8,6)	ns
Antecedentes de obesidad, n (%)	10 (28,6)	12 (34,3)	ns
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28,9 +/- 1,5	28,0 +/- 2,5	ns
Concentraciones de ácido úrico (mg/dl)	7,2 +/- 1,4	3,6 +/- 0,3	< 0,05

Tabla 2. Factores de riesgo de hipertensión por grupo de acuerdo con las concentraciones de ácido úrico entre los casos.

	Grupo de riesgo bajo (n = 4)	Grupo de riesgo moderado (n = 6)	Grupo de riesgo alto (n = 9)	Grupo de riesgo muy alto (n = 14)
Ácido úrico (mg/dl)	3,3 +/- 0,2	3,9 +/- 0,2	5,2 +/- 0,7	7,4 +/- 1,0
Edad (años)	48,3	50,1	54,6	58,3
Sexo masculino, n (%)	3 (75,0)	4 (66,7)	7 (77,7)	12 (85,7)
Antecedente de hipertensión, n (%)	0	3 (75,0)	4 (44,4)	7 (50)
Antecedentes de diabetes, n (%)	0	1 (16,7)	0	4 (28,6)
Antecedentes de obesidad, n (%)	0	3 (50,0)	2 (22,2)	5 (35,7)
IMC (kg/m ²)	26,9 +/- 0,5	27,1 +/- 0,6	28,9 +/- 0,9*	30,5 +/- 0,7*

*p < 0,05

Se observó una relación positiva y estadísticamente significativa entre las concentraciones de ácido úrico y los valores de presión arterial sistólica (r = 0,572; p < 0,05) y diastólica (r = 0,543; p < 0,05).

Los factores de riesgo para hipertensión por cada cuartil del valor de ácido úrico fueron asignados por grupo de riesgo entre los controles (bajo, moderado, alto y muy alto) se muestran en la tabla 2. Aquellos casos en el grupo de riesgo muy alto de acuerdo a la

concentración de ácido úrico eran hombres, tenían hipertensión, diabetes mellitus y un índice de masa corporal más alto.

El riesgo relativo para hipertensión entre aquellos pacientes en el grupo de riesgo muy alto comparado con el grupo de riesgo bajo se muestra en la tabla 3. El riesgo relativo en el grupo de riesgo moderado, alto y muy alto fue de 1,7, 2,5 y 31,8 respectivamente (p para la tendencia < 0,001).

Tabla 3. Riesgo relativo de hipertensión arterial por grupo de riesgo.

	Grupo de riesgo moderado	Grupo de riesgo alto	Grupo de riesgo muy alto
Riesgo relativo (n = 70) (IC 95%)	1,7 (0,7 - 3,1)	.2,5 (1,5 - 11,2)	31,8 (5,8 - 112,1)

p para la tendencia < 0,001.

DISCUSIÓN.

En esta investigación se demostró que las concentraciones séricas de ácido úrico son un potencial indicador de riesgo de hipertensión, el cual es independiente de la edad, el índice de masa corporal y los antecedentes de diabetes e hipertensión. La relación entre hiperuricemia e hipertensión ha sido demostrada previamente (Levey et al. 1999). Como se observó en la presente investigación, otros estudios han demostrado que las concentraciones de ácido úrico se correlacionan fuertemente con la presión arterial sistólica y diastólica (Campo et al. 2003; Alper et al. 2005). En el estudio de Frammingham, los sujetos con hipertensión tenían 3-5 veces más riesgo de desarrollar gota (Lee et al. 1995).

Solo un estudio previo ha demostrado una asociación positiva entre las concentraciones séricas de ácido úrico y el riesgo de hipertensión (Wasada et al. 1996). Las concentraciones séricas se asociaron con un incremento del riesgo de hipertensión en estudios de cohortes luego de 12 años de seguimiento (Leyva, 1998). En esa investigación, el análisis se ajustó por edad, índice de masa corporal, concentraciones totales de colesterol y triglicéridos y control completo de los posibles factores de confusión incluyendo los factores del estilo de vida. En otros estudios, después del ajuste del índice de masa corporal, historia familiar de hipertensión, consumo de alcohol y uso de sal en las comidas, las concentraciones de ácido úrico incrementaron el riesgo de hipertensión (Haffner et al. 1996; Masuo et al. 2003). Las concentraciones se determinaron luego de una hora de una carga de 75 gramos de glucosa oral. Los datos de esta investigación pueden ser más útiles que los reportados en estos últimos informes debido a que la prueba de tolerancia glucosada oral puede dificultar la determinación, aumenta los costos y necesidades de los participantes pueden ser excesivas.

El síndrome metabólico es un factor de confusión importante de la relación entre el ácido úrico y la presión arterial. Se cree que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia resultante son el punto

inicial del síndrome. Estudios previos han demostrado que la hiperinsulinemia y otros elementos del síndrome metabólico están asociados con las concentraciones séricas de ácido úrico (Li et al. 1997; Perlstein et al. 2004; Perlstein et al. 2006). Se conoce que la insulina disminuye la excreción renal de ácido úrico y la hiperinsulinemia predice el desarrollo de hipertensión (Yu et al. 2004; Nakagawa et al. 2005). Aunque Nakagawa y colaboradores (2006) sugirieron que la relación entre las concentraciones de ácido úrico y el desarrollo de hipertensión es independiente de las concentraciones de insulina.

Se han planteado dos posibles explicaciones para establecer la fuerte relación entre las concentraciones séricas de ácido úrico y la hipertensión. Primero, son conocidas las variaciones de las concentraciones de ácido úrico cuando se mide en forma repetida en un mismo sujeto. Debido a que en esta investigación solo se realizó una toma única, el estimado del riesgo de hipertensión asociado con la hiperuricemia es probablemente menor que el riesgo verdadero. Esta variación podría alterar los resultados de riesgo en esta investigación con respecto al riesgo de hipertensión conferido al diagnóstico de hiperuricemia (Krishnan et al. 2007). Segundo, existe evidencia de que el ácido úrico puede tener un papel causal en la hipertensión, el síndrome metabólico y las enfermedades renales (Siu et al. 2006; Sánchez et al. 2008). Al ajustar los valores de presión arterial, el síndrome metabólico y la función renal pueden, por lo tanto, explicar el mecanismo fisiológico por el cual el ácido úrico puede causar la hipertensión (Masuo et al. 2003). Es posible que un ajuste del riesgo refleje en forma más precisa el riesgo de hipertensión conferido a la hiperuricemia que el análisis utilizado en esta investigación.

En estudios previos, no se encontró que el ácido úrico se asociara con la presencia de hipertensión (Sparrow et al, 1982; Short et al, 2005). Esta investigación fue diseñada para específicamente relacionar la presencia de hiperuricemia con la presión arterial en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, por lo cual se seleccionaron sujetos con y sin

hipertensión. La mayoría de los sujetos seleccionados para la investigación fueron hombres; y por lo tanto se debe ser cuidadoso al extrapolar los resultados de esta investigación a las mujeres. Otros estudios han incluido un número significativo de mujeres sugiriendo que la relación del ácido úrico y la hipertensión esta presente tanto en hombres como en mujeres (Kanellis et al, 2003).

Otra limitación de la investigación es la toma de la presión en una única oportunidad lo cual puede ser una fuente de mala clasificación. Al utilizar la definición de hipertensión para seleccionar los pacientes en esta investigación permitió seleccionar los hipertensos. Se pudieron incluir pacientes con antecedentes de hipertensión en el grupo de los controles, aunque para el momento de la toma de la presión arterial no tenían cifras tensionales elevadas ni tomaban medicamentos antihipertensivos. La clasificación utilizada en esta investigación ha sido utilizada en otras investigaciones (Mazzali et al. 2001; Mazzali et al. 2002; Siu et al. 2006). Las concentraciones de ácido úrico alcanzaron la capacidad de riesgo proporcional indicando que existe una relación entre el ácido úrico y el desarrollo de hipertensión. El riesgo relativo de la cohorte completa varió de 1,7 a 31,8 para cada una de las categorías estudiadas. Por lo tanto la clasificación de hipertensión utilizada en esta investigación no representó una fuente importante de error.

Investigaciones previas sugieren que la asociación entre el ácido úrico y la hipertensión puede ser causal (Mazzali et al. 2002; Johnson et al. 2005; Perlstein et al. 2006). El ácido úrico tiene un efecto proinflamatorio sobre las células del músculo liso vascular que parece ser mediado por una vía de reducción intracelular (Mercuro et al. 2004). La hiperuricemia leve en ratas normales inducida por el ácido oxónico, inhibidor de la uricasa, produce hipertensión, daño vascular y lesión renal (Mazzali 2001). El retiro del ácido oxónico o el tratamiento hipouricemico con agentes inhibidor de la xantina oxidasa, como el alopurinol o agentes uricosuricos como la benzdiorona, mejora la presión arterial y los cambios celulares. La activación del sistema renina-angiotensina y la disminución de la sintetasa de óxido nítrico contribuye a la hipertensión y la nefropatía mediada por el ácido úrico (Short et al. 2005). Estudios en humanos han confirmado la asociación de la hiperuricemia con la disfunción endotelial e incremento de la actividad de la

angiotensina II vascular (Siu et al. 2006). A pesar del creciente conocimiento, hasta la fecha no existen estudios que comprueben directamente el papel causal del ácido úrico en la hipertensión en humanos.

CONCLUSIONES.

Se concluye que existe una relación positiva y significativa entre la hiperuricemia y la presión arterial en pacientes con hipertensión arterial sistémica, ya que el aumento de las concentraciones de ácido úrico se asocia con un incremento significativo en el riesgo de hipertensión arterial.

REFERENCIAS.

- Alper A, Chen W, Yau L et al. 2005. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension*. 45:34-38.
- Campo C, Ruilope L, Segura J et al. 2003. Hyperuricemia, low urine urate excretion and target organ damage in arterial hypertension. *Blood Press*. 12:277-283.
- Haffner S, Miettinen H, Gaskill S et al. 1996. Metabolic precursors of hypertension. The San Antonio Heart Study. *Arch Intern Med*. 156:1994-2001.
- Johnson R, Kang D, Feig D et al. 2003. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 41:1183-1190.
- Johnson R, Feig D, Herrera-Acosta J et al. 2005. Resurrection of uric acid as a causal risk factor in essential hypertension. *Hypertension*. 45:18-20.
- Kanellis J, Watanabe S, Li J et al. 2003. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension*. 41:1287-1293.
- Krishnan E, Kwok C, Schumacher H et al. 2007. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension*. 49:298-303.
- Kroke A, Bergmann M, Klipstein-Grobusch K et al. 1998. Obesity, body fat distribution and body build: their relation to blood pressure and prevalence of hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 22:1062-1070.
- Lee J, Sparrow D, Vokonas P et al. 1995. 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.* 142:288-294.

Levey A, Bosch J, Lewis J et al. 1999. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 130:461-470.

Leyva F, Godsland I, Worthington M et al. 1998. Factors of the metabolic syndrome: baseline interrelationships in the first follow-up cohort of the HDDRISC Study (HDDRISC-1). *Heart Disease and Diabetes Risk Indicators in a Screened Cohort. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 18:208-214.

Li Y, Stamler J, Xiao Z et al. 1997. Serum uric acid and its correlates in Chinese adult populations, urban and rural, of Beijing. The PRC-USA Collaborative Study in Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology. *Int J Epidemiol.* 26:288-296.

Mazzali M, Hughes J, Kim Y et al. 2001. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension.* 38:1101-1106.

Mazzali M, Kanellis J, Han L et al. 2002. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 282:F991-F997.

Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H et al. 2003. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension.* 42:474-480.

Mercuro G, Vitale C, Cerquetani E et al. 2004. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol.* 94:932-935.

Nakagawa T, Tuttle K, Short R et al. 2005. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol.* 1:80-86.

Nakagawa T, Hu H, Zharikov S et al. 2006. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol.* 290:F625-F631.

Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H et al. 2003. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol.* 18:523-530.

Perlstein T, Gumieniak O, Hopkins P, et al. 2004. Uric acid and the state of the intrarenal renin-

angiotensin system in humans. *Kidney Int.* 66:1465-1470.

Perlstein T, Gumieniak O, Williams G et al. 2006. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension.* 48:1031-1036.

Sánchez L, Tapia E, Soto V et al. 2008. Treatment with the xanthine oxidase inhibitor febuxostat lowers uric acid and alleviates systemic and glomerular hypertension in experimental hyperuricaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 23:1179-1185.

Short R, Tuttle K. 2005. Clinical evidence for the influence of uric acid on hypertension, cardiovascular disease, and kidney disease: a statistical modeling perspective. *Semin Nephrol.* 25:25-31.

Siu Y, Leung K, Tong M et al. 2006. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis.* 47:51-59.

Sparrow D, Garvey A, Rosner B et al. 1982. Factors in predicting blood pressure change. *Circulation.* 65:789-794.

Sundström J, Sullivan L, D'Agostino R et al. 2005. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension.* 45:28-33.

Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K et al. 2001. Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. *J Hypertens.* 19:1209-1215.

Wasada T, Katsumori K, Saeki A et al. 1996. Hyperuricemia and insulin resistance. *Nippon Rinsho.* 54:3293-3296.

Yu K, Luo S, Tsai W et al. 2004. Intermittent elevation of serum urate and 24-hour urinary uric acid excretion. *Rheumatology (Oxford).* 43:1541-1545.

Recibido: 21 oct 2008

Aceptado: 25 marzo 2009