

Artículo original

Asociación del nivel de ácido úrico en suero con los beneficios del control intensivo de la presión arterial

Xiao-Qi Wang^{a,◇}, Jiang-Shan Tan^{a,◇}, Shu-Yuan Zhang^b, Wei-li Zhang^{a,*} y Jun Cai^{a,*}^a Fu Wai Hospital, State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, National Center for Cardiovascular Diseases, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China^b Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Peking, Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China

Historia del artículo:

Recibido el 24 de junio de 2022

Aceptado el 11 de enero de 2023

On-line el 9 de marzo de 2023

Palabras clave:

Presión arterial

Hipertensión

Control intensivo de la presión arterial

Ácido úrico

RESUMEN

Introducción y objetivos: El control intensivo de la presión arterial sistólica (PAS) mejora los resultados de la estrategia de control de la presión arterial en el ensayo STEP con pacientes ancianos hipertensos. Sin embargo, se desconoce si los niveles de ácido úrico pueden afectar los beneficios del control intensivo de la PAS.**Métodos:** El ensayo STEP fue un estudio controlado y aleatorizado que comparó el efecto del control intensivo (PAS objetivo de 110 o < 130 mm Hg) frente al tratamiento estándar (PAS objetivo de 130 o < 150 mm Hg) de la PAS en pacientes chinos hipertensos de entre 60 y 80 años. El objetivo primario incluyó un conjunto de eventos asociados a la enfermedad cardiovascular. Se utilizaron los modelos de curvas *spline* cúbicas restringidas y análisis de subgrupos para estudiar si los efectos del control intensivo de la PAS difieren en función las concentraciones basales de ácido úrico. Ambos modelos se basaron en la subdistribución de riesgos de Fine-Gray para el análisis del objetivo primario y los objetivos secundarios. El modelo de regresión de Cox se utilizó para el análisis de muerte por cualquier causa. También se analizaron las concentraciones de ácido úrico durante el seguimiento.**Resultados:** El riesgo del objetivo primario se incrementó con el incremento de la concentración de ácido úrico tanto en el grupo de tratamiento intensivo como en el de tratamiento estándar. Los pacientes bajo tratamiento intensivo mostraron menor subdistribución (ajustada de forma multivariable) del cociente de riesgo para el objetivo primario, aunque con un amplio solapamiento del IC 95%. La estratificación de pacientes por terciles de concentración de ácido úrico mostró un CR de 0,55 (IC95%, 0,36-0,86; p = 0,008) para el tercil 1 (ácido úrico < 303,0 μmol/l), de 0,80 (IC95%, 0,56-1,14; p = 0,22) para el tercil 2 (AcU 303,0 a < 375,8 μmol/l) y de 0,86 (IC95%, 0,60-1,21; p = 0,39) para el tercil 3 (AcU ≥ 375,8 μmol/l); p = 0,29 para la interacción. Las tendencias fueron similares para la mayoría de las variables secundarias.**Conclusiones:** El beneficio del control intensivo de la PAS no difiere en función de las concentraciones basales de ácido úrico. Registrado en ClinicalTrials.gov (Identificador: NCT03015311).

© 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

Association of serum uric acid with benefits of intensive blood pressure control

ABSTRACT

Keywords:

Blood pressure

Hypertension

Intensive blood pressure control

Uric acid

Introduction and objectives: Intensive systolic blood pressure (SBP) control improved outcomes in the Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients (STEP) trial. Whether the serum uric acid concentration at baseline alters the benefits of intensive SBP control is unknown.**Methods:** The STEP trial was a randomized controlled trial that compared the effects of intensive (SBP target of 110 to < 130 mmHg) and standard (SBP target of 130 to < 150 mmHg) SBP control in Chinese patients aged 60 to 80 years with hypertension. The primary outcome was a composite of cardiovascular disease events. This post hoc analysis was performed to examine whether the effects of intensive SBP intervention differed by the baseline uric acid concentration using 2 models: restricted cubic spline curves and subgroup analyses, both based on the Fine-Gray subdistribution hazard model in the analysis of the primary outcome and secondary outcomes (excluding all-cause death). In the analysis of all-cause death, the Cox regression model was used. We also examined the change in the follow-up uric acid concentrations.**Results:** Overall, the risk of the primary outcome rose as the cumulative uric acid concentration increased in both the intensive and standard treatment groups. Patients with intensive treatment had a lower multivariable-adjusted subdistribution hazard ratio for the primary outcome, but with a wide

* Autores para correspondencia.

Correos electrónicos: zhangweili1747@yahoo.com (W.-l. Zhang), caijun7879@126.com (J. Cai).

◇ Ambos autores han contribuido por igual a este artículo.

overlap of 95%CI. Next, we stratified patients according to their baseline uric acid concentration (tertile 1 [T1], < 303.0 $\mu\text{mol/L}$; tertile 2 [T2], 303.0 to < 375.8 $\mu\text{mol/L}$; and tertile 3 [T3], $\geq 375.8 \mu\text{mol/L}$). Subgroup analyses using tertiles provided HRs and 95%CI in T1 (HR, 0.55; 95%CI, 0.36–0.86; $P = .008$), T2 (HR, 0.80; 95%CI, 0.56–1.14; $P = .22$) and T3 (HR, 0.86; 95%CI, 0.60–1.21; $P = .39$), with an interaction P value of .29. The results for most of the secondary outcomes followed the same trends.

Conclusions: There was no evidence that the benefit of the intensive SBP control differed by baseline uric acid concentrations. This trial was registered at ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT03015311).

© 2023 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Cardiología.

Abreviaturas

PAS: presión arterial sistólica

INTRODUCCIÓN

La hipertensión es el principal factor que contribuye a la discapacidad y la mortalidad prematura en todo el mundo¹. Cannon et al.² informaron de que el 25% de los pacientes con hipertensión arterial no tratada presentaban hiperuricemia, definida como cifras de ácido úrico > 7,0 mg/dl en varones y $\geq 6,0$ mg/dl en mujeres³, y que el índice de hiperuricemia era extremadamente elevado en pacientes que tomaban diuréticos (50%) y en aquellos con hipertensión arterial maligna (> 75%). Las altas concentraciones de ácido úrico aparecen como factor de riesgo cardiovascular potencialmente modificable en pacientes con hipertensión⁴, con un riesgo de eventos cardiovasculares de 3 a 5 veces superior en comparación con pacientes hipertensos con cifras de ácido úrico normales⁵.

Se ha comunicado que la hiperuricemia asintomática en pacientes de edad avanzada es un importante factor de riesgo de hipertensión refractaria⁶. Más importante aún, en pacientes de edad avanzada hospitalizados con hipertensión, la hiperuricemia se asocia con la necesidad de más medicamentos antihipertensivos para el control de la presión arterial, mayor uso de diuréticos y menor reducción de la presión arterial como respuesta al tratamiento médico⁷. Estos datos indican que la hiperuricemia atenúa la respuesta de la presión arterial al tratamiento antihipertensivo.

Últimamente, varios ensayos clínicos a gran escala han respaldado los efectos positivos del control intensivo de la presión arterial. Por ejemplo, en el ensayo STEP, el control intensivo de la presión arterial mejoró los resultados de pacientes mayores de 60 a 80 años⁸.

Dadas las complejas interacciones entre la presión arterial y el ácido úrico sérico, se llevó a cabo el presente estudio para ampliar las conclusiones comunicadas previamente, ya que ofrece un análisis más detallado de los objetivos primarios y secundarios según la uricemia basal.

MÉTODOS

Población de estudio e intervención

El presente estudio comportó un análisis *a posteriori* del ensayo STEP. Los métodos y resultados del objetivo primario se han publicado previamente^{8,9}. En resumen, el STEP es un ensayo prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y controlado que se llevó a cabo en 42 centros clínicos de toda China. Los principales criterios de inclusión fueron: a) edad de 60 a 80 años; b) antecedentes de hipertensión y tratamiento con medicamentos antihipertensivos o presión arterial sistólica (PAS) de 140–190 mmHg en 3 visitas de

control, y c) registro de la uricemia basal del paciente. El principal criterio de exclusión fue el antecedente de accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico. Los criterios detallados de inclusión y exclusión se han descrito previamente en el protocolo del estudio⁹. Se aleatorizó a los pacientes en una proporción 1:1 a recibir tratamiento intensivo (PAS diana, < 130 mmHg) o tratamiento estándar (PAS diana, < 150 mmHg)⁸.

Este estudio es un análisis *a posteriori* del ensayo STEP, que fue aprobado por los comités de ética del Hospital Fu Wai y todos los centros colaboradores, y todos los pacientes seleccionados dieron su consentimiento informado por escrito. Por lo tanto, no se requirió aprobación adicional en el presente estudio. Número de registro del ensayo clínico: NCT03015311.

Mediciones de la presión arterial y el ácido úrico

Personal con formación (personal médico o de enfermería) se encargó de las mediciones de la presión arterial en el consultorio mediante un esfigmomanómetro digital de consultorio (OMRON Healthcare, Estados Unidos). Antes de la medición, los participantes permanecieron sentados en silencio al menos 5 min y luego el personal del ensayo midió su presión arterial 3 veces a intervalos de 1 min (de acuerdo con lo observado). Tanto la presión arterial en el consultorio como los datos analíticos, incluida la uricemia (análisis realizados en el laboratorio clínico del CIC de Pekín), se obtuvieron de manera estándar durante todas las visitas clínicas iniciales y de seguimiento. Los detalles sobre el control de calidad se han aportado en estudios anteriores⁹.

Resultados del ensayo

Como ya se describía en el protocolo del estudio^{8,9}, el resultado principal fue un objetivo compuesto que incluye muerte por causas cardiovasculares, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardiaca aguda descompensada, revascularización coronaria, síndrome coronario agudo y fibrilación auricular. Los resultados secundarios fueron los componentes del resultado principal y la muerte por cualquier causa.

Análisis estadístico

En los modelos de curvas *spline* cúbicas restringidas, el objetivo principal y los objetivos secundarios (excluida la muerte por cualquier causa) se analizaron según el modelo de riesgos de subdistribución proporcional de Fine-Gray. En el análisis de la muerte por cualquier causa, se utilizó el modelo de regresión de Cox. Respecto a la muerte por cualquier causa, se utilizó `cox.zph()` para probar la suposición de riesgos proporcionales de un modelo de regresión de Cox. Respecto a otros objetivos, se utilizó el modelo de riesgos de subdistribución proporcional de Fine-Gray para crear un conjunto de datos y luego se probó la suposición de riesgos

proporcionales mediante $\text{cox.zph}()$. Las asociaciones entre la uricemia y todos los objetivos se evaluaron en una escala continua con curvas *spline* cúbicas restringidas. Este es un análisis multivariante que incluye variables relevantes para el pronóstico ajustadas (edad, sexo, índice de masa corporal, presión arterial diastólica, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, urea, creatinina, triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, antecedentes de diabetes mellitus, tasa de filtrado glomerular estimada)¹⁰.

Se incluyó a todos los participantes con una concentración basal de ácido úrico disponible y se los estratificó según estas concentraciones (tercil 1 [T1], < 303,0 $\mu\text{mol/l}$; tercil 2 [T2], de 303,0 a < 375,8 $\mu\text{mol/l}$, y tercil 3 [T3], $\geq 375,8 \mu\text{mol/l}$). Se calculó la media \pm desviación estándar de las variables continuas y, de las variables cualitativas, se calculó la proporción en cada categoría subestratificada por la concentración de ácido úrico. Las características basales en cada estrato se representan adecuadamente y se compararon con las pruebas más adecuadas (como el análisis de varianza, la prueba de la χ^2 y la prueba de Kruskal-Wallis).

En los análisis del objetivo principal y los objetivos secundarios (excluida la muerte por cualquier causa), se calculó la incidencia acumulada de los 2 grupos de prueba según varios estratos con el modelo de riesgos de subdistribución proporcional de Fine-Gray, y los resultados se presentan como *hazard ratio* (HR) de subdistribución¹¹. En el análisis de la muerte por cualquier causa, se utilizó el modelo de regresión de Cox y los resultados se presentan como HR. En el presente análisis se utilizó el principio de intención de tratar. Aunque en este estudio se registraron numerosos eventos y un solo paciente podía presentar más de un evento, en el análisis solo se utilizó el primer evento de cualquier tipo por paciente. El modelo 1 se ajustó por posibles factores de confusión, significa-

tivamente distintos entre el grupo de tratamiento intensivo y el grupo de tratamiento estándar. Los valores de p de la interacción en el análisis de subgrupos y las HR de subdistribución o HR con intervalos de confianza del 95% (IC95%) se utilizaron para comparar el control intensivo y el control estándar de la PAS en cada tercil.

Para comprobar la tendencia de las concentraciones de ácido úrico durante los años de seguimiento, el modelo de regresión con efectos mixtos fue utilizado por la función $\text{lme}()$ del paquete *nlme*. En el modelo de efectos fijos, la variable dependiente fue la concentración de ácido úrico en el seguimiento. La interacción entre los años de seguimiento y el grupo de tratamiento proporcionó las diferencias reales entre los grupos de tratamiento. La autocorrelación entre mediciones repetidas se tuvo en cuenta en los efectos aleatorios. Los resultados de este análisis se tradujeron en medias de mínimos cuadrados (medias LS). Como análisis de sensibilidad, las interacciones entre el tratamiento con el ácido úrico como objetivos continuos se analizaron con la regresión de Cox para la mortalidad por cualquier causa y la regresión de Fine-Gray para otros objetivos principales y secundarios. Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa R, versión 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Austria). Se consideró estadísticamente significativo un valor bilateral de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características basales en 3 estratificaciones de la concentración de ácido úrico

La **tabla 1** resume las características de toda la población del estudio y de cada tercil de ácido úrico. Se estratificó a los pacientes

Tabla 1
Datos demográficos basales de los participantes en el ensayo STEP y de aquellos en las 3 estratificaciones de ácido úrico

	General (n=8.294)	Tercil 1 (n=2.762)	Tercil 2 (n=2.766)	Tercil 3 (n=2.766)	p
Tratamiento intensivo	4.132 (49,8)	1.355 (49,1)	1.393 (50,4)	1.384 (50,0)	0,602
Edad (años)	66,26 \pm 4,83	66,11 \pm 4,75	66,18 \pm 4,75	66,48 \pm 4,96	0,010 ^b
Varones	3.867 (46,6)	803 (29,1)	1.299 (47,0)	1.765 (63,8)	< 0,001 ^b
IMC ^a	25,58 \pm 3,16	25,08 \pm 3,14	25,62 \pm 3,11	26,06 \pm 3,16	< 0,001 ^b
PAS (mmHg)	146,07 \pm 16,65	145,87 \pm 16,62	146,15 \pm 16,54	146,19 \pm 16,80	0,734
PAD (mmHg)	82,47 \pm 10,60	81,64 \pm 10,34	82,66 \pm 10,47	83,12 \pm 10,93	< 0,001 ^b
ALT (U/l)	18,36 \pm 11,79	16,98 \pm 11,56	18,06 \pm 11,03	20,03 \pm 12,51	< 0,001 ^b
AST (U/l)	23,56 \pm 9,82	22,72 \pm 9,62	23,16 \pm 8,76	24,80 \pm 10,85	< 0,001 ^b
Urea ($\mu\text{mol/l}$)	5,66 \pm 1,34	5,34 \pm 1,23	5,64 \pm 1,25	5,99 \pm 1,44	< 0,001 ^b
CR ($\mu\text{mol/l}$)	73,24 \pm 18,00	64,11 \pm 12,64	72,50 \pm 15,69	83,09 \pm 19,64	< 0,001 ^b
Glucemia en ayunas (mmol/l)	6,13 \pm 1,59	6,16 \pm 1,69	6,13 \pm 1,57	6,09 \pm 1,50	0,269
Triglicéridos (mmol/l)	4,88 \pm 1,08	4,87 \pm 1,05	4,86 \pm 1,05	4,92 \pm 1,15	0,055
Colesterol total (mmol/l)	1,60 \pm 1,07	1,40 \pm 0,83	1,56 \pm 1,02	1,83 \pm 1,27	< 0,001 ^b
cHDL (mmol/l)	1,26 \pm 0,31	1,33 \pm 0,31	1,26 \pm 0,30	1,19 \pm 0,29	< 0,001 ^b
cLDL (mmol/l)	2,69 \pm 0,88	2,68 \pm 0,86	2,69 \pm 0,86	2,70 \pm 0,91	0,656
Antecedentes de diabetes mellitus	1.586 (19,1)	583 (21,1)	505 (18,3)	498 (18,0)	0,005 ^b
Antecedentes de hiperlipemia	3.052 (36,8)	987 (35,7)	1.016 (36,7)	1.049 (37,9)	0,240
Puntuación de Framingham	28,59 \pm 16,33	24,26 \pm 14,59	28,27 \pm 16,08	33,23 \pm 16,98	< 0,001 ^b
Puntuación de riesgo de Framingham $\geq 15\%$ (n/total) ^c	6.422 (77,7)	1.895 (69,0)	2.141 (77,5)	2.386 (86,6)	< 0,001 ^b
TFGe	109,28 \pm 24,05	118,98 \pm 23,32	109,47 \pm 22,14	99,40 \pm 22,58	< 0,001 ^b

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CR: creatinina; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TFG: tasa de filtrado glomerular estimada.

^a El índice de masa corporal se obtiene dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la estatura en metros.

^b Valor de $p < 0,05$.

^c Una puntuación de riesgo de Framingham del 15% o superior indica un alto riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años.

Los valores expresan n (%) o media \pm desviación estándar. Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo.

Para convertir los valores de glucemia en ayunas a miligramos por decilitro, se divide entre 0,05551. Para convertir los valores de colesterol a miligramos por decilitro, se divide entre 0,02586. Para convertir los valores de triglicéridos a miligramos por decilitro, se divide entre 0,01129.

Tabla 2

Datos demográficos basales de los pacientes de los grupos de tratamiento estándar y tratamiento intensivo sobre la base de 3 estratificaciones de ácido úrico

	Tercil 1			Tercil 2			Tercil 3		
	Tratamiento estándar (n=1.407)	Tratamiento intensivo (n=1.355)	Valor p	Tratamiento estándar (n=1.373)	Tratamiento intensivo (n=1393)	p	Tratamiento estándar (n=1382)	Tratamiento intensivo (n=1384)	p
Edad (años)	66,24 ± 4,74	65,97 ± 4,76	0,16	66,17 ± 4,67	66,19 ± 4,84	0,92	66,43 ± 4,99	66,53 ± 4,93	0,61
Varones	399 (28,4)	404 (29,8)	0,42	651 (47,4)	648 (46,5)	0,66	873 (63,2)	892 (64,5)	0,51
IMC ^a	25,01 ± 3,12	25,14 ± 3,15	0,30	25,66 ± 3,17	25,58 ± 3,06	0,50	26,18 ± 3,09	25,95 ± 3,23	0,06
PAS (mmHg)	146,08 ± 16,55	145,65 ± 16,71	0,50	145,90 ± 16,42	146,40 ± 16,66	0,43	145,96 ± 16,59	146,43 ± 17,01	0,47
PAD (mmHg)	81,45 ± 10,25	81,83 ± 10,43	0,33	82,50 ± 10,27	82,82 ± 10,66	0,42	82,94 ± 10,99	83,30 ± 10,87	0,39
ALT (U/l)	16,86 ± 12,06	17,11 ± 11,02	0,57	18,14 ± 11,78	17,98 ± 10,25	0,71	19,74 ± 11,69	20,32 ± 13,27	0,23
AST (U/l)	22,52 ± 9,60	22,92 ± 9,63	0,27	23,10 ± 8,18	23,22 ± 9,29	0,73	24,63 ± 10,38	24,97 ± 11,30	0,41
Urea (μmol/l)	5,34 ± 1,26	5,35 ± 1,19	0,92	5,61 ± 1,21	5,67 ± 1,29	0,19	5,96 ± 1,41	6,02 ± 1,48	0,34
CR (μmol/l)	64,06 ± 12,64	64,16 ± 12,63	0,84	72,67 ± 15,46	72,32 ± 15,91	0,56	83,49 ± 20,08	82,69 ± 19,19	0,29
Glucemia en ayunas (mmol/l)	6,23 ± 1,79	6,09 ± 1,59 ^d	0,03 ^b	6,13 ± 1,47	6,13 ± 1,67	0,88	6,14 ± 1,51	6,05 ± 1,49	0,13
Colesterol total (mmol/l)	4,85 ± 1,04	4,88 ± 1,05	0,47	4,86 ± 1,02	4,87 ± 1,09	0,75	4,93 ± 1,12	4,92 ± 1,18	0,76
Triglicéridos (mmol/l)	1,40 ± 0,83	1,40 ± 0,82	0,97	1,55 ± 1,00	1,56 ± 1,04	0,87	1,80 ± 1,15	1,86 ± 1,39	0,25
cHDL (mmol/l)	1,32 ± 0,30	1,33 ± 0,32	0,46	1,26 ± 0,31	1,27 ± 0,30	0,66	1,20 ± 0,30	1,19 ± 0,29	0,90
cLDL (mmol/l)	2,67 ± 0,86	2,69 ± 0,85	0,58	2,69 ± 0,82	2,69 ± 0,89	0,94	2,72 ± 0,93	2,68 ± 0,90	0,18
Antecedentes de diabetes mellitus	315 (22,4)	268 (19,8)	0,10	251 (18,3)	254 (18,2)	1,00	241 (17,4)	257 (18,6)	0,47
Antecedentes de hiperlipemia	502 (35,7)	485 (35,8)	0,98	484 (35,3)	532 (38,2)	0,12	510 (36,9)	539 (38,9)	0,29
Puntuación de Framingham	24,48 ± 14,90	24,03 ± 14,25	0,42	28,24 ± 16,08	28,30 ± 16,09	0,91	33,09 ± 16,97	33,37 ± 16,99	0,66
Puntuación de riesgo de Framingham ≥ 15% (n/total) ^c	963 (68,8)	932 (69,2)	0,85	1.076 (78,5)	1.065 (76,6)	0,26	1.183 (86,0)	1.203 (87,2)	0,38
TFGe	118,85 ± 23,56	119,13 ± 23,07	0,75	109,17 ± 21,74	109,76 ± 22,52	0,48	98,68 ± 22,10	100,13 ± 23,02	0,09

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CR: creatinina; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

^a El índice de masa corporal se obtiene dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la estatura en metros.

^b $p < 0,05$.

^c Una puntuación de riesgo de Framingham del 15% o superior indica un alto riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años.

^d Ajuste de la glucemia en ayunas.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar. Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo. Para convertir los valores de glucosa sérica en ayunas a miligramos por decilitro, se divide entre 0,05551. Para convertir los valores de colesterol a miligramos por decilitro, se divide entre 0,02586. Para convertir los valores de triglicéridos a miligramos por decilitro, se divide entre 0,01129.

en 3 terciles ($< 303,0 \mu\text{mol/l}$, de $303,0$ a $< 375,8 \mu\text{mol/l}$ y $\geq 375,8 \mu\text{mol/l}$) según su uricemia basal. En general, la media de edad de la muestra al inicio del estudio fue $66,26 \pm 4,83$ años, la concentración media de ácido úrico al inicio del estudio fue $347,26 \pm 89,15 \mu\text{mol/l}$, y casi la mitad de los pacientes (46,6%) eran varones. El índice de masa corporal medio fue $25,58 \pm 3,16$ y la PAS media, $146,07 \pm 16,65$ mmHg. Las características basales estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento intensivo y tratamiento estándar en cada tercil (tabla 2), lo que es coherente con los resultados del estudio principal⁸. Esto indica que la inclusión de pacientes en el presente estudio fue representativa.

Algunas de las características analizadas diferían según el tercil del ácido úrico; por ejemplo, los pacientes en el T1 eran más jóvenes, eran más probablemente mujeres, con más probabilidad de tener antecedentes de diabetes mellitus, menores índice de masa corporal, presión arterial diastólica basal, concentraciones de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, urea, creatinina y triglicéridos y puntuación de Framingham, y mayor tasa de filtrado glomerular estimada (todos, $p < 0,05$) (tabla 1).

Se analizaron comparaciones adicionales entre los grupos de tratamiento intensivo y tratamiento estándar de cada tercil. Excepto por la glucemia en ayunas, todas las características basales estaban bien equilibradas entre los 2 grupos del ensayo por tercil de ácido úrico (tabla 2).

Presión arterial

Las tendencias generales en los diferentes terciles de ácido úrico coincidieron con las tendencias generales de cada grupo de tratamiento por separado (figura 1 del material adicional). Además, las 2 estrategias de tratamiento en diferentes terciles de ácido úrico generaron una diferencia entre los grupos igualmente rápida y constante en la PAS (figura 2 del material editorial), que es similar a los resultados de nuestro estudio publicado previamente⁸.

Concentración de ácido úrico y objetivos clínicos

En general, el riesgo del objetivo principal aumentó a medida que aumentaba la concentración de ácido úrico acumulada. Esta asociación se encontró tanto en el grupo de tratamiento intensivo como en el de tratamiento estándar (figura 1). La línea que representa la HR de subdistribución ajustada por múltiples variables del objetivo principal de los pacientes que recibieron tratamiento intensivo continuó por debajo de la equivalente de los pacientes que recibieron tratamiento estándar (figura 1). Sin embargo, las cifras mostraron una amplia superposición de los intervalos de confianza. La HR de subdistribución ajustada por múltiples variables de los objetivos secundarios, excepto la muerte por cualquier causa, mostró una tendencia similar (figura 2 y figura 3). Además, nuestros resultados mostraron que el ácido úrico (como valor continuo y en terciles) cumplió el supuesto de proporcionalidad en todos los objetivos.

Objetivos clínicos en 3 estratificaciones de la concentración de ácido úrico

Durante una mediana de seguimiento de 3,34 años, se produjeron 336 eventos del objetivo principal en 144 de 4.132 pacientes (3,5%; 1,0% por año) en el grupo de tratamiento intensivo y en 192 de 4.162 pacientes (4,6%; 1,4% por año) en el grupo de tratamiento estándar (HR de subdistribución = 0,74; IC95%, 0,60-0,92; $p = 0,007$) (tabla 2 del material adicional). Por lo tanto, el tratamiento intensivo redujo de manera considerable la incidencia de eventos del objetivo principal en comparación con el

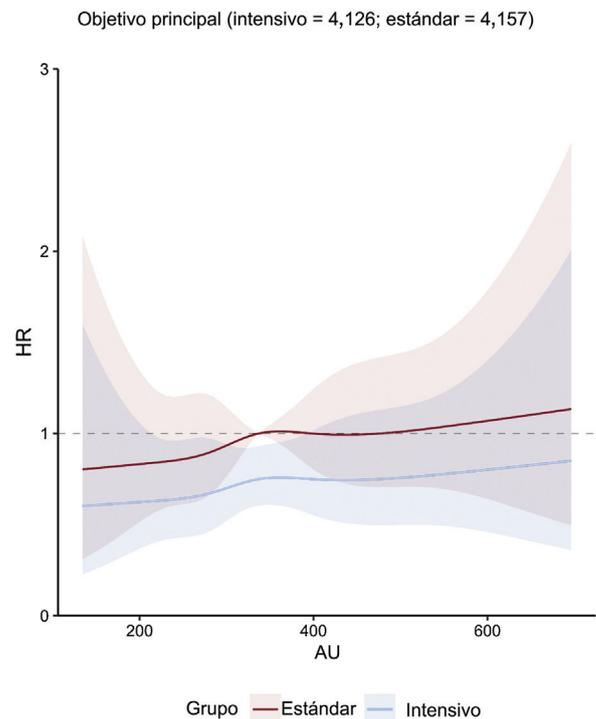


Figura 1. Figura central. Regresión con curvas *spline* cúbicas que relacionan las concentraciones basales de ácido úrico como variable continua con el objetivo principal. La figura muestra HR con intervalos de confianza del 95% sombreados que relacionan las concentraciones basales de ácido úrico con el objetivo principal según el modelo de subdistribución de riesgos de Fine-Gray en cada grupo de tratamiento de la PAS, con concentraciones basales de ácido úrico como variables independientes y ajuste por covariables de edad, sexo, índice de masa corporal, PAD, ALT, AST, urea, creatinina, triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, antecedentes de diabetes mellitus y tasa de filtrado glomerular estimada. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; AU: ácido úrico; HR: hazard ratio; PAD: presión arterial diastólica.

tratamiento estándar, con una diferencia absoluta de 1,1 puntos porcentuales.

La incidencia de eventos del objetivo principal fue significativamente inferior en la T1 de la intervención intensiva sobre la PAS que con el tratamiento estándar (HR de subdistribución = 0,55; IC95%, 0,36-0,86; $p = 0,007$) (tabla 3 y figura 4 A). Además, no se obtuvo ningún beneficio significativo del tratamiento intensivo en los pacientes del T2 y el T3 en comparación con el tratamiento estándar (tabla 3 y figura 4B,C). El valor de p de la interacción entre el control de la PAS y la estratificación del ácido úrico fue 0,29. Los resultados de la mayoría de los objetivos secundarios fueron similares a los de los objetivos principales en varios terciles (tabla 3 del material adicional).

Como análisis de sensibilidad, la interacción entre el tratamiento y el ácido úrico como variable continua no reveló significación (tabla 4 del material adicional).

Concentraciones de ácido úrico durante el seguimiento

Los resultados del modelo de regresión con efectos mixtos se tradujeron en medias LS (tabla 4). En el grupo de tratamiento estándar, la uricemia basal, en la primera, la segunda y la tercera visita fueron 347, 342, 341 y 333 $\mu\text{mol/l}$. En el grupo de tratamiento estándar, las concentraciones de ácido úrico durante el seguimiento fueron 348, 344, 345 y 337 $\mu\text{mol/l}$ respectivamente. Los valores de p no revelaron diferencias significativas a lo largo del tiempo entre los 2 grupos de tratamiento (tabla 4).

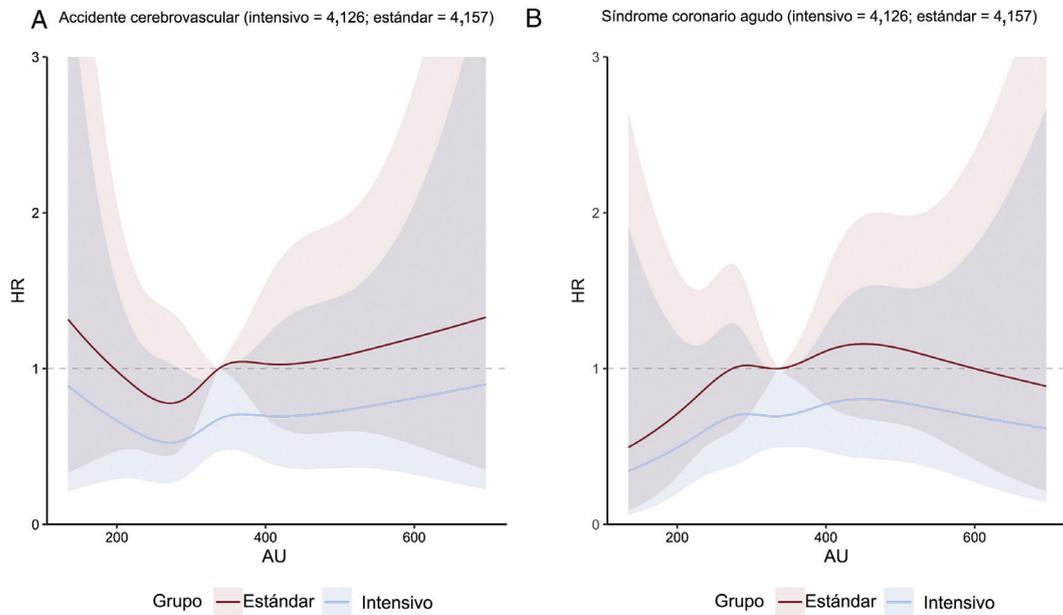


Figura 2. A: regresión con curvas *spline* cúbicas que relacionan las concentraciones basales de ácido úrico como variable continua con el accidente cerebrovascular; la figura muestra HR con intervalos de confianza del 95% sombreados que relacionan las concentraciones basales de ácido úrico con el objetivo principal según el modelo de subdistribución de riesgos de Fine-Gray en cada grupo de tratamiento con PAS, con concentraciones basales de ácido úrico como variables independientes y ajuste por covariables de edad, sexo, índice de masa corporal, PAD, ALT, AST, urea, creatinina, triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, antecedentes de diabetes mellitus y tasa de filtrado glomerular estimada. B: regresión con curvas *spline* cúbicas que relacionan las concentraciones basales de ácido úrico como variable continua con el síndrome coronario agudo; la figura muestra HR con intervalos de confianza del 95% sombreados que relacionan las concentraciones basales de ácido úrico con el objetivo principal según el modelo de subdistribución de riesgos de Fine-Gray en cada grupo de tratamiento con PAS, con concentraciones basales de ácido úrico como variables independientes y ajuste por covariables de edad, sexo, índice de masa corporal, PAD, ALT, AST, urea, creatinina, triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, antecedentes de diabetes mellitus y tasa de filtrado glomerular estimada. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; AU: ácido úrico; HR: *hazard ratio*; PAD: presión arterial diastólica.

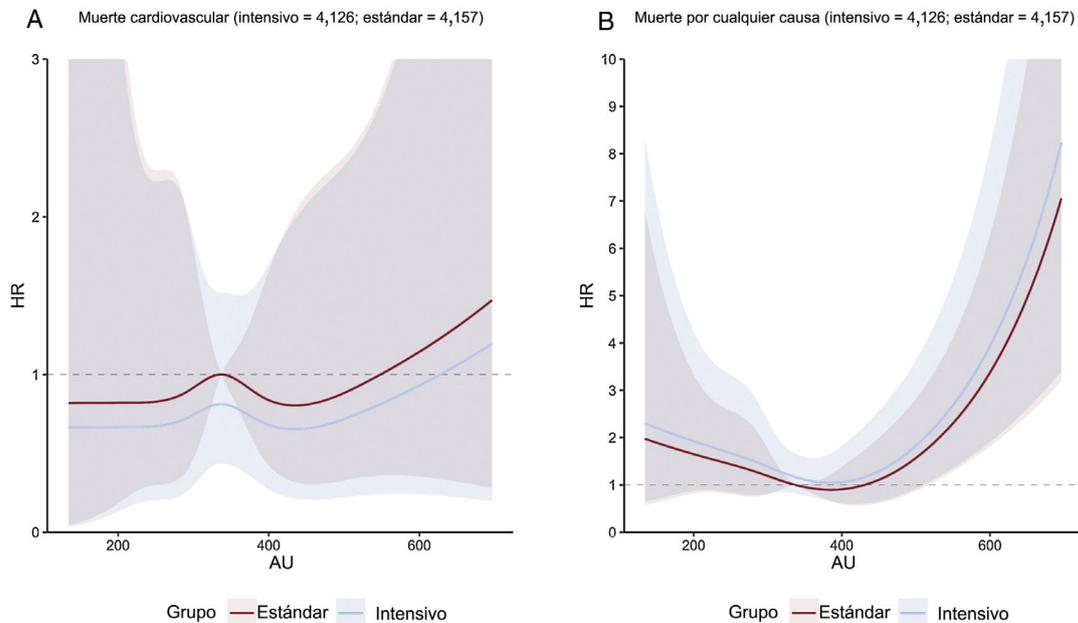


Figura 3. A: regresión con curvas *spline* cúbicas que relacionan las concentraciones basales de ácido úrico como variable continua con la muerte cardiovascular; la figura muestra HR con intervalos de confianza del 95% sombreados que relacionan las concentraciones basales de ácido úrico con el objetivo principal según el modelo de subdistribución de riesgos de Fine-Gray en cada grupo de tratamiento con PAS, con concentraciones basales de ácido úrico como variables independientes y ajuste por covariables de edad, sexo, índice de masa corporal, PAD, ALT, AST, urea, creatinina, triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, antecedentes de diabetes mellitus y tasa de filtrado glomerular estimada. B: regresión con curvas de *spline* cúbicas que relacionan las concentraciones basales de ácido úrico como variable continua con la muerte por cualquier causa; la figura muestra HR con intervalos de confianza del 95% sombreados que relacionan las concentraciones basales de ácido úrico con el objetivo principal según el modelo de subdistribución de riesgos de Fine-Gray en cada grupo de tratamiento con PAS, con concentraciones basales de ácido úrico como variables independientes y ajuste por covariables de edad, sexo, índice de masa corporal, PAD, ALT, AST, urea, creatinina, triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, antecedentes de diabetes mellitus y tasa de filtrado glomerular estimada. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; AU: ácido úrico; HR: *hazard ratio*; PAD: presión arterial diastólica.

Tabla 3
Hazard ratio de los objetivos principales por estratificación de ácido úrico

Objetivos	Tratamiento intensivo		Tratamiento estándar		Modelo bruto		Modelo ajustado 1 ^c		p de la interacción
	Total, n	% con eventos por año	Total, n	% con eventos por año	sHR (IC95%)	p	sHR (IC95%)	p	
Objetivo principal^a									
Tercil 1 (n=2.762)	1.355	0.69	1.407	1.25	0.537 (0.348-0.829)	0,005 ^b	0.553 (0.358-0.856)	0,008 ^b	0,29
Tercil 2 (n=2.766)	1.393	1.18	1.373	1,44	0,808 (0,565-1,156)	0,243	0,798 (0,559-1,140)	0,215	
Tercil 3 (n=2.766)	1.384	1.25	1.382	1,45	0,853 (0,560-1,212)	0,374	0,857 (0,603-1,217)	0,389	

IC95%: intervalo de confianza del 95%; sHR: hazard ratio de la subdistribución.

^a El objetivo principal fue un combinado de accidente cerebrovascular, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda descompensada, revascularización coronaria, fibrilación auricular o muerte por causas cardiovasculares.

^b p < 0,05.

^c Ajuste de la glucemia en ayunas.

En relación con el objetivo principal, excepto la muerte por cualquier causa, se calcularon las HR, los IC95% y el valor de p mediante el modelo de subdistribución de riesgos de Fine-Gray para el riesgo concurrente de muerte.

Tabla 4

Medias previstas de uricemia durante el seguimiento

Ácido úrico (μmol/l)	Estándar (n=4.162)		Intensivo (n=4.132)		p
	Medias LS	IC95%	Medias LS	IC95%	
Año					
Inicial	347	(344-350)	348	(345-350)	0,761
Segundo	342	(338-345)	344	(341-348)	0,256
Tercero	341	(338-344)	345	(342-348)	0,103
Cuarto	333	(330-336)	337	(334-340)	0,0741

IC95%: intervalo de confianza del 95%; Medias LS: medias de mínimos cuadrados. A partir de un modelo de regresión con efectos mixtos (medias de mínimos cuadrados).

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio indican que los efectos del control intensivo de la PAS en el objetivo principal no se vieron influidos por las concentraciones basales de ácido úrico ni en los análisis de regresión con curvas *spline* cúbicas ni en los análisis de terciles.

Recientemente, numerosos estudios han revelado la asociación entre ácido úrico e hipertensión. Las elevadas concentraciones de ácido úrico pueden contribuir a un mayor riesgo de hipertensión, hipertensión refractaria no controlada y un tratamiento farmacológico más agresivo. Una revisión sistemática reciente y un metanálisis revelaron que un aumento de 1,0 mg/dl en la concentración de ácido úrico se asocia con un aumento del 13% en el riesgo de hipertensión de nuevo diagnóstico (IC95%, 1,06-1,20)¹². También se ha comunicado que la hiperuricemia asintomática es un importante factor de riesgo de hipertensión refractaria en pacientes mayores⁶. Entre los pacientes con una media de edad de 59,2 años tratados con fármacos antihipertensivos, la concentración sérica de ácido úrico se asoció significativamente con presión arterial no controlada incluso después del ajuste por edad, índice de masa corporal y tasa de filtrado glomerular estimada¹³. Otro estudio también mostró que una concentración de ácido úrico elevada perjudica la eficacia del tratamiento antihipertensivo en pacientes mayores con hipertensión, como refleja la necesidad de más medicamentos antihipertensivos, mayor uso de diuréticos y respuestas de presión arterial atenuadas⁷.

Los posibles mecanismos subyacentes a cómo la alta concentración de ácido úrico puede inducir hipertensión y reducir los efectos protectores del tratamiento intensivo implican una activación excesiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona^{14,15}, estrés oxidativo¹⁴⁻¹⁷, inflamación¹⁸⁻²¹ y resistencia a la insulina²²⁻²⁵. Por lo tanto, sobre la base de la evidencia obtenida de la investigación de mecanismos básicos, es razonable suponer que el tratamiento para reducir el ácido úrico podría ser un enfoque terapéutico para la hipertensión. Algunos ensayos aleatorizados y controlados previos mostraron que la reducción del ácido úrico disminuyó considerablemente la presión arterial en adolescentes^{26,27} y adultos con gota refractaria crónica²⁸, mientras que otros^{29,30} no revelaron una reducción significativa de la presión arterial. Estos resultados poco coherentes pueden explicarse por diferencias en la metodología junto con el efecto de los cambios en la función renal en las concentraciones séricas de ácido úrico. Por ejemplo, aunque la reducción del ácido úrico no redujo la presión arterial ambulatoria en la población general de adultos con hiperuricemia e hipertensión, hubo una reducción significativa de la presión arterial en el subgrupo preespecificado de pacientes con función renal normal²⁹. La mayoría de los estudios mendelianos^{31,32} no respaldaron la asociación entre la presión arterial y el ácido úrico. Sin embargo, los estudios mendelianos tienen algunas limitaciones porque solo implican asociaciones vinculadas a genes, y aunque la hiperuricemia tiene un componente genético importante, está causada principalmente por hábitos de vida y dieta³³. En los

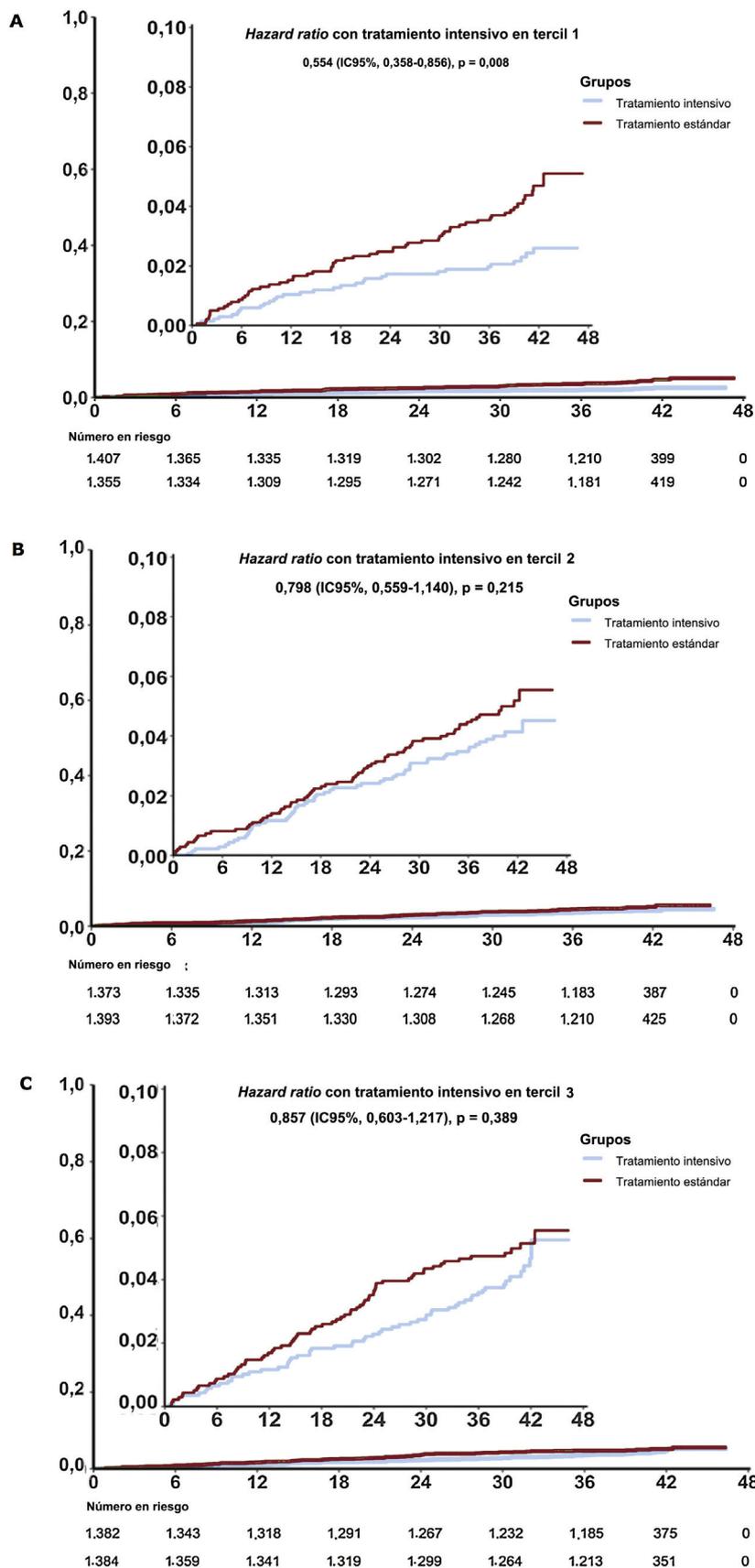


Figura 4. Incidencia acumulada del objetivo principal por estratificación de ácido úrico. Los riesgos acumulados a lo largo del tiempo se representan en *hazard ratio* (HR) asociadas del tercil 1 (A), el tercil 2 (B) y el tercil 3 (C). Las líneas representan a los grupos de tratamiento intensivo y estándar. El objetivo principal fue un combinado de accidente cerebrovascular, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda descompensada, revascularización coronaria, fibrilación auricular o muerte por causas cardiovasculares. La HR, el intervalo de confianza del 95% (IC95%) y el valor de p del objetivo principal se calcularon mediante el modelo de subdistribución de riesgos de Fine-Gray para el riesgo concurrente de muerte. El recuadro muestra los mismos datos en un eje de ordenadas ampliado.

pacientes mayores, los efectos de la reducción de las concentraciones de ácido úrico en el control de la presión arterial siguen sin estar claros. El *Scientific Workshop of the National Kidney Foundation* informó de que el papel de la uricemia en la hipertensión aún no se ha determinado y requiere mayor investigación en ensayos a gran escala³⁴.

Sin embargo, estudios previos se centraron, sobre todo, en si las concentraciones séricas de ácido úrico influyen en la aparición o el pronóstico de hipertensión. La evidencia sobre si la uricemia basal reduce los beneficios del control intensivo de la PAS aún se desconoce. Nuestro estudio utilizó 2 modelos para detectar la influencia de la uricemia en los efectos de la intervención de la PAS. Primero, los resultados del análisis con curvas *spline* mostraron una amplia superposición de los intervalos de confianza. En segundo lugar, en el análisis de subgrupos, el valor de p de la interacción entre el tratamiento y la estratificación del ácido úrico del objetivo principal no fue significativo. Además, en el análisis de sensibilidad, la interacción entre el tratamiento con ácido úrico como variable continua tampoco reveló significación. Todos estos resultados indican que los efectos del control intensivo de la PAS no estuvieron influidos por las concentraciones basales de ácido úrico.

En el ensayo STEP, los pacientes comenzaron el tratamiento con comprimidos de olmesartán medoxomilo (un antagonista de los receptores de la angiotensina) (20 mg una vez al día) o comprimidos de besilato de amlodipino (un antagonista del calcio) (5-10 mg una vez al día) como tratamiento inicial sin incluir hidroclorotiazida⁸. El olmesartán no aumenta significativamente las concentraciones de ácido úrico^{35,36} y el tratamiento antihipertensivo con amlodipino, un antagonista del calcio dihidropiridínico (5-10 mg), se asocia con menor concentración sérica de ácido úrico³⁷. Sin embargo, en estudios previos el tratamiento con tiazida provocó un aumento del 13% en las concentraciones plasmáticas de ácido úrico³⁸. Aunque la hidroclorotiazida no se administró como tratamiento inicial en el ensayo STEP, el grupo de tratamiento intensivo recibió un mayor número de medicamentos y con toda probabilidad recibió una combinación de diuréticos, al contrario de lo que ocurrió en el grupo estándar³⁹. Por lo tanto, es clínicamente significativo valorar si el control intensivo de la presión arterial eleva las concentraciones de ácido úrico. El modelo de regresión con efectos mixtos se utilizó para probar los cambios en las concentraciones de ácido úrico durante el seguimiento según la interacción entre los años de seguimiento y los grupos de tratamiento. Los resultados no revelaron diferencias significativas en las concentraciones de ácido úrico a lo largo del tiempo entre los 2 grupos de tratamiento (tabla 4).

Limitaciones

La principal limitación de este estudio es que gran parte de la variación notificada en la HR entre los subgrupos se debió al azar y que, en ausencia de una interacción estadísticamente significativa, la mejor estimación del efecto de la intervención vino dada por la estimación del efecto en todo el estudio con la inclusión de todos los pacientes. Además, el análisis *a posteriori* de ensayos aleatorizados y controlados está sujeto a posibles factores de confusión. En este estudio, este inconveniente se presentó como un gran solapamiento de los intervalos de confianza tanto en los análisis de regresión con curvas *spline* cúbicas como en los análisis de terciles.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio no revela diferencias en el beneficio del control intensivo de la PAS en pacientes con diferentes concentraciones basales de ácido úrico. Los conjuntos de datos utilizados y/o analizados durante el presente estudio están disponibles a través del autor para correspondencia mediante la solicitud adecuada.

FINANCIACIÓN

Este trabajo contó con el apoyo del Fondo de Innovación CAMS de Ciencias Médicas (CIFMS, 2021-I2M-1-007), Financiación Nacional de Investigación Clínica Hospitalaria de Alto Nivel (2022-GSP-GG-5, 2022-GSP-PT-12), Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China (Proyecto ID. 81825002) y el Programa de Jóvenes Científicos Destacados de Beijing (Proyecto ID, BJJWZYJH0120191002302), Comisión Municipal de Ciencia y Tecnología de Beijing (Proyecto ID, Z191100006619106, Z201100005620006), Proyecto clave del Proyecto de Innovación Científica y Tecnológica de la Academia China de Ciencias Médicas Chinas (Proyecto ID: CI2021A00920).

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

X. Wang y J. Tan contribuyeron por igual al concepto y el diseño del estudio, la recopilación y el análisis de datos y la redacción del original, y son primeros autores del original. J. Cai y W. Zhang hicieron contribuciones importantes al diseño del estudio, la orientación intelectual y la revisión de la redacción del original. S. Zhang hizo contribuciones importantes a la revisión de la redacción del original. Todos los autores leyeron y aprobaron el artículo final.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses en relación con la publicación de este artículo.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Estudios previos han puesto de manifiesto la asociación entre ácido úrico e hipertensión. Las altas concentraciones de ácido úrico pueden contribuir a un mayor riesgo de hipertensión, hipertensión refractaria no controlada y un tratamiento farmacológico más agresivo. Las altas concentraciones de ácido úrico mermaron la eficacia del tratamiento antihipertensivo en pacientes mayores con hipertensión, como lo refleja la necesidad de más medicamentos antihipertensivos, un mayor uso de diuréticos y respuestas de presión arterial atenuadas. Esta información indica que las concentraciones de ácido úrico pueden influir en los beneficios del control intensivo de la PAS.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Nuestro estudio revela que no se observan diferencias en el beneficio del control intensivo de la PAS en pacientes con concentraciones basales de ácido úrico diferentes. Esta conclusión se probó mediante 2 modelos, análisis de regresión con curvas *spline* cúbicas y análisis de terciles. Además, aunque el grupo de tratamiento intensivo recibió un mayor número de medicamentos y con toda probabilidad recibió una combinación de diuréticos, al contrario de lo que ocurrió en el grupo estándar, no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de ácido úrico a lo largo del tiempo entre los 2 grupos de tratamiento.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.01.003>

BIBLIOGRAFÍA

1. VA. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1923–1994.
2. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, et al. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med*. 1966;275:457–464.
3. Tatsumi Y, Asayama K, Morimoto A, et al. Hyperuricemia predicts the risk for developing hypertension independent of alcohol drinking status in men and women: the Saku study. *Hypertens Res*. 2020;43:442–449.
4. De Becker B, Borghi C, Burnier M, et al. Uric acid and hypertension: a focused review and practical recommendations. *J Hypertens*. 2019;37:878–883.
5. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension*. 2000;36:1072–1078.
6. Mazza A, Lenti S, Schiavon L, et al. Asymptomatic hyperuricemia is a strong risk factor for resistant hypertension in elderly subjects from general population. *Biomed Pharmacother*. 2017;86:590–594.
7. Zhu P, Lin F, Lin C, et al. Effect of hyperuricemia on the blood pressure response to antihypertensive agents in hospitalized elderly patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2012;13:741–746.
8. Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med*. 2021;385:1268–1279.
9. Zhang S, Wu S, Ren J, et al. Strategy of blood pressure intervention in the elderly hypertensive patients (STEP): Rational, design, and baseline characteristics for the main trial. *Contemp Clin Trials*. 2020;89:105913.
10. RJ FJaG. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94:496–509.
11. Austin PC, Fine JP. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data. *Stat Med*. 2017;36:4391–4400.
12. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:102–110.
13. Cicero AF, Rosticci M, Fogacci F, et al. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects. *Eur J Intern Med*. 2017;37:38–42.
14. Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, et al. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens*. 2010;28:1234–1242.
15. Zhang JX, Zhang YP, Wu QN, et al. Uric acid induces oxidative stress via an activation of the renin-angiotensin system in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrine*. 2015;48:135–142.
16. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2008;26:269–275.
17. Mervaala EM, Cheng ZJ, Tikkanen I, et al. Endothelial dysfunction and xanthine oxidoreductase activity in rats with human renin and angiotensinogen genes. *Hypertension*. 2001;37(2 Pt 2):414–418.
18. Bacmeister L, Schwarzl M, Warnke S, et al. Inflammation and fibrosis in murine models of heart failure. *Basic Res Cardiol*. 2019;114:19.
19. Oğuz N, Kırça M, Çetin A, et al. Effect of uric acid on inflammatory COX-2 and ROS pathways in vascular smooth muscle cells. *J Recept Signal Transduct Res*. 2017;37:500–505.
20. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, et al. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;293:C584–C596.
21. Spiga R, Marini MA, Mancuso E, et al. Uric Acid Is Associated With Inflammatory Biomarkers and Induces Inflammation Via Activating the NF-κB Signaling Pathway in HepG2 Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:1241–1249.
22. Baldwin W, McRae S, Marek G, et al. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2011;60:1258–1269.
23. Battelli MG, Bortolotti M, Polito L, et al. The role of xanthine oxidoreductase and uric acid in metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864:2557–2565.
24. Desai RV, Ahmed MI, Fonarow GC, et al. Effect of serum insulin on the association between hyperuricemia and incident heart failure. *Am J Cardiol*. 2010;106:1134–1138.
25. Han T, Lan L, Qu R, et al. Temporal Relationship Between Hyperuricemia and Insulin Resistance and Its Impact on Future Risk of Hypertension. *Hypertension*. 2017;70:703–711.
26. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *Jama*. 2008;300:924–932.
27. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension*. 2012;60:1148–1156.
28. Johnson RJ, Choi HK, Yeo AE, et al. Pegloticase Treatment Significantly Decreases Blood Pressure in Patients With Chronic Gout. *Hypertension*. 2019;74:95–101.
29. Gunawardhana L, McLean L, Punzi HA, et al. Effect of Febuxostat on Ambulatory Blood Pressure in Subjects With Hyperuricemia and Hypertension: A Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11.).
30. McMullan CJ, Borgi L, Fisher N, et al. Effect of Uric Acid Lowering on Renin-Angiotensin-System Activation and Ambulatory BP: A Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:807–816.
31. Jordan DM, Choi HK, Verbanck M, et al. No causal effects of serum urate levels on the risk of chronic kidney disease: A Mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2019;16:e1002725.
32. Pfister R, Barnes D, Luben R, et al. No evidence for a causal link between uric acid and type 2 diabetes: a Mendelian randomisation approach. *Diabetologia*. 2011;54:2561–2569.
33. Lanasa MA, Andres-Hernando A, Kuwabara M. Uric acid and hypertension. *Hypertens Res*. 2020;43:832–834.
34. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2018;71:851–865.
35. Shiga Y, Miura SI, Motozato K, et al. Comparison of Efficacy and Safety of Azilsartan and Olmesartan in Patients With Essential Hypertension. *Int Heart J*. 2017;58:416–421.
36. Susa N, Nishida Y, Yada Y, et al. Comparative effect of fixed-dose combination tablets of candesartan cilexetil/amlodipine versus olmesartan medoxomil/azelnidipine on laboratory parameters in patients with hypertension: a retrospective cohort study. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38:173–179.
37. Zhang D, Huang QF, Sheng CS, et al. Serum uric acid change in relation to antihypertensive therapy with the dihydropyridine calcium channel blockers. *Blood Press*. 2021;30:395–402.
38. Hiltunen TP, Rimpelä JM, Mohny RP, et al. Effects of four different antihypertensive drugs on plasma metabolomic profiles in patients with essential hypertension. *PLoS One*. 2017;12:e0187729.
39. Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med*. 2021.