



# Diálisis y Trasplante

www.elsevier.es/dialis



## REVISIÓN

## La hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular y renal

José Ignacio Minguela Pesquera\*, Ainhoa Hernando Rubio, Isabel Gallardo Ruiz, Isabel Martínez Fernández, Paula García Ledesma, Rosa Inés Muñoz González, Iñaki Cornago Delgado, Marco Antonio Romero Ruiz y Jesús Montenegro Martínez

Servicio de Nefrología, Hospital Galdakao-Usansolo, Vizcaya, España

### PALABRAS CLAVE

Hiperuricemia;  
Enfermedad renal  
crónica;  
Riesgo  
cardiovascular;  
Daño endotelial;  
Trasplante renal;  
Alopurinol

### KEYWORDS

Hyperuricemia;  
Chronic kidney  
disease;  
Cardiovascular risk;  
Endothelial damage;  
Renal transplant;  
Allopurinol

**Resumen** En los últimos años está creciendo la evidencia de la asociación de la hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular y renal. Son varios los trabajos epidemiológicos que lo relacionan con el desarrollo futuro de insuficiencia renal, pérdida de función renal, hipertensión arterial, eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular y global. El mecanismo propuesto es a través del daño endotelial.

El tratamiento de la hiperuricemia con alopurinol podría tener efectos beneficiosos. Aunque escasos todavía, ya hay resultados positivos tanto en el entretimiento de pérdida de función renal, disminución de presión arterial y de los eventos cardiovasculares.

© 2011 SEDYT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Hyperuricemia as cardiovascular and renal risk factor

**Abstract** In the last years there is a growing relationship between uric acid and cardiovascular diseases and chronic kidney disease. There are several epidemiologic studies that find out an association between uric acid and the future developing of chronic kidney disease, higher rate of loss of kidney function, higher blood pressure, cardiovascular events, and mortality (total and cardiovascular). The etiopathogenic mechanism could be due to endothelial damage.

The treatment of hyperuricemic patients with allopurinol could have positive effects. Although there are not great studies yet, there are some papers with good results in the reduction of loss of renal function, reducing blood pressure and cardiovascular events.

© 2011 SEDYT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El ácido úrico es un producto de desecho del metabolismo de las purinas que en muchas especies animales es degradado a alantoína por la uricasa (urato oxidasa), manteniéndose en valores sanguíneos bajos (1-2 mg/ dl). En un momento dado de la evolución hubo una mutación que los grandes monos y

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joseignacio.minguelapesquera@osakidetza.net (J.I. Minguela Pesquera).

los humanos compartimos, y se cree que esa mutación, con el aumento posterior de los valores de ácido úrico a valores de 2-4 mg/ dl, pudo conferir ventajas evolutivas. Hay varias teorías (tomado de Edwads NL<sup>1</sup>): una hipótesis es que intervino en el desarrollo neurológico como neuroestimulante, ya que es estructuralmente similar a la cafeína. Otra teoría dice que se produjo esa mutación para incrementar el efecto antioxidante, ya que se había perdido previamente, en la mayor parte de los mamíferos, la capacidad de sintetizar vitamina C a través de la enzima L-gulonolactoneoxidasa. Una tercera teoría refiere que el aumento de ácido úrico incrementaría la presión arterial y favorecería por tanto el riego al cerebro en los sujetos erguidos; aunque hay que resaltar que en aquella época la dieta era hiposódica, y que es posible que esa ventaja que nos favoreció entonces sea ahora contraproducente.

Actualmente, con el cambio en el hábito dietético ha aumentado el porcentaje de población que padece hiperuricemia, tanto asintomática como acompañada de clínica, por ejemplo gota (son típicos los cuadros del medievo representando a personajes famosos gotosos, como el célebre cuadro de Rosales que representa al emperador Carlos I recibiendo al futuro D. Juan de Austria) y litiasis úrica.

No son sólo estas patologías las que provoca la hiperuricemia, ya que también se ha asociado a fracaso renal agudo en pacientes con hiperuricosuria hipouricémica<sup>2</sup> (trastorno en el transporte tubular de ácido úrico) y en el síndrome de lisis tumoral, donde el aumento de ácido úrico a nivel tubular favorece su cristalización intratubular con el consiguiente deterioro agudo de función.

Respecto al daño crónico, clásicamente se ha descrito la nefropatía gotosa o por ácido úrico. Es un tipo de nefropatía túbulo-intersticial crónica que se originaría por el depósito de cristales de ácido úrico a nivel intersticial, que provocaría una reacción inflamatoria similar a la observada en el tofo gotoso, con el posterior desarrollo de fibrosis intersticial<sup>3</sup>. Precisaría de niveles muy elevados de ácido úrico durante muchos años para producir este daño, lo cual ha sido puesto en duda. En la década de los 80 varios artículos negaron la existencia de esa patología. En un reciente comentario Moe<sup>4</sup> habla sobre la duda que ha existido desde hace años sobre la nefropatía por ácido úrico, y que aunque continuará la discusión habría que plantearse retirar la interrogación en este diagnóstico.

En los últimos años se han publicado artículos que encuentran una relación entre los niveles elevados de ácido úrico en sangre y patología cardiovascular y renal, siendo el mecanismo patogénico propuesto la lesión endotelial. En la actualidad, con las nuevas evidencias, la hiperuricemia se ha incluido en las guías como factor de riesgo de enfermedad renal<sup>5</sup>. Intentaremos exponer las evidencias actuales sobre la relación entre el ácido úrico y estas patologías.

## Ácido úrico como factor de riesgo de enfermedad renal crónica

Son varios los trabajos que sobre grandes grupos poblacionales han encontrado esta asociación. Así, Hsu CH et al<sup>6</sup> en una cohorte de California de 175.570 sujetos encuentran que 842 llegan a insuficiencia renal terminal (enfermedad renal crónica [ERC] estadio [est] 5, FG < 15 ml/ min). La

media entre el examen basal y el desarrollo de la ERC est. 5 fue de  $24,5 \pm 6,8$  años. Comprueban que factores como proteinuria, hipertensión arterial (HTA), obesidad, diabetes mellitus y edad se asocian a ese desarrollo, siendo también la hiperuricemia (con un aumento del riesgo progresivo según los cuartiles de ácido úrico) un factor que se asocia de forma independiente en el análisis multivariante. Iseki et al<sup>7</sup>, sobre una base de estudio poblacional en Okinawa, observan que la hiperuricemia basal es un factor de riesgo de posterior desarrollo de insuficiencia renal, aunque en el análisis multivariante únicamente permanece significativo en mujeres.

En el trabajo de Obermayr et al<sup>8</sup> también encuentran, en una base de datos de 21.475 sujetos sanos de Viena con 7 años de media de seguimiento, que la hiperuricemia se asocia a un aumento del riesgo de desarrollo de insuficiencia renal (definido como FG < 60 ml/ min) y que ese riesgo se incrementa según lo hacen los niveles de ácido úrico. Así, con niveles entre 7,0-8,9 mg/ dl la OR es 1,7 (IC 95%: 1,45-2,09) y con niveles  $\geq 9,0$  mg/ dl la OR se eleva a 3,12 (IC 95%: 2,29-4,25).

Otro punto a estudiar es si la hiperuricemia se asocia a progresión de la insuficiencia renal. Chonchol et al<sup>9</sup>, en el *Cardiovascular Health Study*, observan que hay una asociación clara entre la hiperuricemia y la insuficiencia renal, pero débil con respecto al deterioro de función renal. Y en el estudio de Syrjänen<sup>10</sup> en pacientes con nefropatía IgA, evidencian que tanto en pacientes con función renal normal o con insuficiencia renal establecida al inicio del estudio la hiperuricemia se asocia a deterioro de función renal. En el análisis multivariante aparecen como factores independientes la hiperuricemia, la proteinuria, la hipertrigliceridemia y la hipertensión.

## Hiperuricemia en trasplante renal

La hiperuricemia se ha asociado en los pacientes con trasplante renal tanto al uso de calcineurínicos (ciclosporina A) como al empleo de diuréticos y al grado de insuficiencia renal habitual en estos pacientes, es decir, un epifenómeno del proceso del trasplante renal. Sin embargo, algunos autores (Akalin E<sup>11</sup>), tomando como valor basal el nivel de ácido úrico a los 6 meses postrasplante, ven una posible asociación entre la hiperuricemia y los eventos cardiovasculares y nefropatía crónica del injerto.

En cambio, en otro estudio Akgul et al<sup>12</sup> no encuentran relación con el desarrollo de nefropatía crónica del injerto a tres años. Aunque en un estudio reciente (Min SJ et al<sup>13</sup>), tomando niveles de ácido úrico  $\geq 8,0$  mg/dl y con mayor tiempo de estudio (se prolongó a 6 años), observan una asociación tanto con la pérdida de función del injerto como con el diagnóstico de nefropatía crónica del injerto.

## Asociación con daño endotelial

Inicialmente se creía que el ácido úrico sólo era patógeno como molécula extracelular, y el depósito formando cristales sería el mecanismo patógeno. Sin embargo, se ha visto que la lesión es intracelular, más concretamente a nivel endotelial. En este sentido, hay estudios en animales (ratas) que

encuentran que sí hay relación entre la elevación de ácido úrico y el daño endotelial.

En humanos, en un estudio observacional de un grupo español, Caravaca et al<sup>14</sup> destacan que la elevación de la proteína C reactiva se asocia, en el análisis multivariante, a comorbilidad, obesidad, función renal residual e hiperuricemia, ofreciendo un dato indirecto de afectación endotelial (a través de la elevación de la proteína C reactiva).

Otro grupo (Tang et al<sup>15</sup>) en un estudio reciente en pacientes en diálisis peritoneal donde miden de forma no invasiva la dilatación de la arteria braquial provocada por flujo comprueban que hay una correlación inversa entre el nivel de ácido úrico en sangre y la dilatación arteriolar evidenciando ese daño endotelial.

Algunos autores, aunque también ven esta relación, cuando analizan el efecto de diversos hiporuricemiantes hallan datos distintos. Así los pacientes tratados con alopurinol presentarían una mejora en esa función endotelial, pero no así los tratados con probenecid (para conseguir la misma bajada de uricemia), atribuyendo esa mejoría al propio alopurinol y no a la reducción de la hiperuricemia<sup>16</sup>.

## Relación con hipertensión arterial y riesgo cardiovascular

La hiperuricemia se ha asociado, en grandes estudios poblacionales, a aparición posterior de hipertensión. Así Perlstein<sup>17</sup>, sobre la base de datos del estudio NAS (*Normative Aging Study*) manifiesta que según se eleva el nivel de ácido úrico basal aumenta el riesgo de desarrollo futuro de HTA. También, con la base de datos del estudio ARIC, Mellen et al<sup>18</sup> observan que el nivel de ácido úrico en sangre predice la aparición de HTA en un estudio a 9 años.

También hay estudios que analizan la posible relación del ácido úrico con comorbilidad cardiovascular. Así Bos et al<sup>19</sup>, en un estudio poblacional desarrollado en Rotterdam, hallan que el ácido úrico se asocia a mayor riesgo de infartos coronarios y accidentes cerebrovasculares de origen isquémico. Sin embargo, no todos los estudios consiguen resultados similares. Así, Weiner et al<sup>20</sup> en pacientes de dos estudios poblacionales (ARIC y CHS) no confirman que el ácido úrico tenga importancia cuando realizan análisis multivariante.

En relación con la aparición de nuevos factores de riesgo cardiovascular, con los datos del estudio LIFE Wiik et al<sup>21</sup> refieren que, en pacientes con HTA e hipertrofia de ventrículo izquierdo, según aumenta el nivel de uricemia (distribuido por cuartiles) se incrementa el riesgo de aparición de diabetes mellitus.

Respecto a la mortalidad cardiovascular, en un trabajo sobre la base de datos del estudio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) Madero et al<sup>22</sup> ven que la hiperuricemia es un factor independiente de riesgo para mortalidad, tanto cardiovascular como global, aunque no hallan relación con la insuficiencia renal. En otro estudio, basado en el MrFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) Krishnan et al<sup>23</sup> encuentran que, en pacientes de mediana edad, el diagnóstico de gota e hiperuricemia se asocia a mayor riesgo de mortalidad cardiovascular.

El daño específico a nivel renal se ha analizado en varios estudios. En un estudio español Rodilla et al<sup>24</sup> comprueban que los pacientes que conjuntamente tienen síndrome

metabólico e hiperuricemia presentan microalbuminuria en un porcentaje muy superior al de ambos factores de riesgo por separado y, por supuesto, que al los controles. En otro estudio italiano Viazzi et al<sup>25</sup>, en pacientes con HTA diagnosticada, la hiperuricemia se asocia con daño renal.

## Problemas con el tratamiento de la hiperuricemia con alopurinol

Hay varias formas de tratar la hiperuricemia. Disminuir su síntesis (alopurinol), aumentar su degradación (rasburicasa) o favorecer su eliminación vía renal (uricosúricos como el probenecid o la benzobromarina). El más habitualmente utilizado en clínica es el alopurinol. Se introdujo en la clínica en la década de los 60 y es un fármaco que toman diariamente miles de personas para el tratamiento de la hiperuricemia sintomática. Tiene efectos secundarios conocidos, siendo el más habitual el síndrome de hipersensibilidad, con exantema cutáneo. También se han descrito depresión de la médula ósea, hepatopatía y dentro del contexto de síndrome de hipersensibilidad incluso el fallecimiento. En pacientes con ERC, dada su eliminación renal, se recomienda reducir dosis hasta que el aclaramiento de creatinina no sea menor de 20 ml/min. La dosis máxima recomendada también varía, siendo en pacientes con tofo gotoso grave hasta 400-600 mg/día (en dos o tres tomas).

En una excelente actualización del tema Fels y Sundry<sup>26</sup> revisan el tratamiento de la gota refractaria. Inciden en los siguientes puntos: el alopurinol se viene utilizando en la clínica desde la década de 1960; el síndrome de hipersensibilidad acontece a menos del 1% de los pacientes, y en la mayor parte de las ocasiones ocurre en los dos primeros meses de tratamiento. Algunos autores no encuentran una mayor incidencia de este síndrome en pacientes con insuficiencia renal, y la reducción de dosis propuesta por algunos autores por la menor eliminación de oxipurinol (metabolito activo del alopurinol) no consigue reducir la incidencia de este síndrome. Llama la atención que muchos pacientes están infratratados, con el consiguiente riesgo de desarrollar nuevos episodios de gota.

## Estudios de tratamiento con alopurinol en indicaciones diferentes a la gota y la litiasis úrica

Siu en 2006<sup>27</sup> publica un estudio a 12 meses en 54 pacientes con ERC (proteinuria < 500 mg/día y creatinina > 1,35 mg/dl) e hiperuricemia. Objetiva que el deterioro de la función renal es significativamente mayor ( $p=0,003$ ) en el grupo control (de  $1,86 \pm 0,69$  a  $2,89 \pm 0,96$  mg/dl) que en el grupo tratado con alopurinol (de  $1,64 \pm 0,63$  a  $1,99 \pm 0,92$  mg/dl). También hay una reducción significativa en las cifras de tensión arterial sistólica (de  $138 \pm 20$  a  $127 \pm 21$  mm Hg) en el grupo tratamiento, mientras que no hubo cambios en el grupo control.

En otro trabajo Feig et al<sup>28</sup>, en 30 pacientes adolescentes con HTA estadio I de reciente diagnóstico, sin toma de fármacos hipotensores, realizan un estudio cruzado, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Encuentran

que durante la fase de tratamiento con alopurinol 20 pacientes normalizan los valores de presión arterial frente a sólo uno en la fase de placebo.

En un estudio de cohortes, utilizando la base de datos de Veteranos de varios estados americanos, Luk et al<sup>29</sup> observan que en pacientes hiperuricémicos (n = 9.924), aquellos que fueron tratados con alopurinol (n = 2.483) respecto a los no tratados (n = 7.441) tuvieron menos mortalidad (OR: 0,77; IC 95%: 0,65 0,91), ajustando respecto a múltiples factores, incluso ácido úrico.

En otro estudio de Kanbay et al<sup>30</sup>, en pacientes con filtrado glomerular basal > 60 ml/ min, encuentran que el tratamiento con alopurinol aumenta el nivel de filtrado glomerular y disminuye la presión arterial, mientras que no hubo cambios en el grupo tratamiento.

En un reciente estudio a dos años de un grupo español, la Dra. Goicoechea et al<sup>31</sup> hallan que en (n = 113) pacientes con insuficiencia renal crónica (FG < 60 ml/ min) el tratamiento con alopurinol (100 mg/ día) reduce la caída de función renal (-3,3 ± 1,2 ml/ min en el grupo control vs. +1,3 ± 1,3 ml/ min en el grupo tratamiento) y disminuye el número de eventos cardiovasculares.

## Conclusiones

Por todo ello se puede concluir que, por un lado, parece evidente que hay una asociación entre los niveles elevados de ácido úrico y la ERC, hipertensión arterial y patología cardiovascular; que el mecanismo patogénico iría encaminado al daño endotelial y que, por otro lado, aunque todavía los estudios son escasos y con un número pequeño de pacientes, el tratamiento con alopurinol podría ser beneficioso, sobre todo en nuestro campo, para los enfermos con ERC, con el objetivo de entretener esa pérdida de función renal y retrasar la entrada en diálisis. Harían falta estudios de mayor calado para poder afirmar que el tratamiento con alopurinol es nefroprotector en pacientes con enfermedad renal crónica.

## Bibliografía

- Edwards NL. The role of hyperuricemia in vascular disorders. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21:132–7.
- Ohta T, Sakano T, Igarashi T, Itami N, Ogawa T, members of the ARF Associated with Renal Hypouricemia Research Group. Exercise-induced acute renal failure associated with renal hypouricaemia: results of a questionnaire-based survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1447–53.
- Remuzzi G, Perico N, De Zeeuw ME. Tubulointerstitial diseases. En: Brenner BM, editor. *Brenner & Rector's. The Kidney.* 8th edition. Philadelphia: Saunders - Elsevier; 2008. p. 1174–202.
- Moe OW. Posing the question again: does chronic uric acid nephropathy exist? *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:395–7.
- García de Vinuesa S. Factores de progresión de la enfermedad renal crónica. *Prevención secundaria. Nefrología.* 2008;28 Suppl 3:17–21.
- Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease. *Arch Intern Med.* 2009;169:342–50.
- Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:642–50.
- Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:2407–13.
- Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, Samak MJ, Newman AB, Siscovick DS, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:239–47.
- Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertryglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:34–42.
- Akalin E, Ganeshan SV, Winston J, Muntner P. Hyperuricemia is associated with the development of the composite outcomes of new cardiovascular events and chronic allograft nephropathy. *Transplantation.* 2008;86:652–8.
- Akgul A, Bilgic A, Ibis A, Ozdemir FN, Arat Z, Haberal M. Is uric acid a predictive factor for graft dysfunction in renal transplant? *Transplant Proceed.* 2007;39:1023–6.
- Min SI, Yun IJ, Kang YJ, Park YJ, Min SK, Ahn C, et al. Moderate-to-severe early-onset hyperuricaemia: a prognostic marker of long-term kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2584–90.
- Caravaca F, Martín MV, Barroso S, Cancho B, Arrobas M, Luna E, et al. Niveles de ácido úrico y proteína C reactiva en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Nefrología.* 2005;25:645–54.
- Tang Z, Cheng LT, Li HY, Wang T. Serum uric acid and endothelial dysfunction in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol.* 2009;29:368–73.
- George J, Carr E, Davies J, Belch JFF, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation.* 2006;114:2508–16.
- Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, Sparrow D, Vokonas PS, Gaziano M, et al. Uric Acid and the Development of Hypertension - The Normative Aging Study. *Hypertension.* 2006;48:1031–6.
- Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, Evans GW, Nieto FJ, Wagenknecht LE, et al. Serum Uric Acid Predicts Incident Hypertension in a Biethnic Cohort - The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Hypertension.* 2006;48:1037–42.
- Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JCM, Breteler MMB. Uric Acid Is a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke - The Rotterdam Study. *Stroke.* 2006;37:1503–7.
- Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The relationship between nontraditional risk factors and outcomes in individuals with stage 3 to 4 CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:212–23.
- Wiik BP, Larstorp ACK, Høiegggen A, Kjeldsen SE, Olsen MH, Ibsen H, et al. Serum uric acid is associated with new onset diabetes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. The LIFE study. *Am J Hypertens.* 2010;23:845–51.
- Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:796–803.
- Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, Grandits G, Kuller LH, for the MRFIT Research Group. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med.* 2008;168:1104–10.
- Rodilla E, Pérez-Lahiguera F, Costa JA, González C, Miralles A, Moral D, et al. Asociación entre el ácido úrico y el síndrome metabólico con la presencia de microalbuminuria en hipertensos no tratados. *Med Clin (Barc).* 2009;132:1–6.
- Viazzi F, Leoncini G, Ratto E, Falqui V, Parodi A, Conti N, et al. Mild hyperuricemia and subclinical renal damage in untreated primary hypertension. *Am J Hypertens.* 2007;20:1276–82.
- Fels E, Sundry JS. Refractory gout: what is it and what to do about it? *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:198–202.
- Siu YP, Leung KT, Tong MKH, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis.* 2005;47:51–9.

28. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. A randomized trial. *JAMA*. 2008;300:924–32.
29. Luk AJ, Levin GP, Moore EE, Zhou XH, Kestenbaum BR, Choi HK. Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients. *Rheumatology*. 2009;48:804–6.
30. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, Isik B, Turgut F, Bavbek N, et al. Effect of treatment of hyperuricemia with alopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol*. 2007;39:1227–33.
31. Goicoechea M, García de Vinuesa S, Verdalles V, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1388–93.