

Hiperuricemia e hipertensión arterial esencial

J. ALCAZAR, L. RUILOPE, P. LADRON DE GUEVARA, A. BARRIENTOS, V. GUTIERREZ MILLET, I. BELLO y J. L. RODICIO.

Servicio de Nefrología.
Ciudad Sanitaria de la Seguridad Social 1.º de Octubre. Madrid.

RESUMEN

Los niveles de ácido úrico, su relación con la edad, sexo, sobrepeso, presión arterial, colesterol, triglicéridos y el grado de repercusión visceral ha sido revisado en un grupo de 325 pacientes diagnosticados de hipertensión arterial esencial (HAE) con aclaramientos de creatinina superiores a 70 ml/min/1,73 m². Los valores de ácido úrico han sido comparados con controles sanos (GC) y con un grupo de pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) de diferentes etiologías sin hipertensión y con filtrado glomerular entre 50-70 ml/m/1,73 m². Las cifras de ácido úrico eran significativamente más elevadas en la HAE con relación al grupo GC ($p < 0,001$) y a la IRC ($p < 0,001$). En el 22 % de los pacientes con HAE existía hiperuricemia. Al comparar el grado de repercusión vascular entre pacientes hipertensos hiper y normouricémicos era más marcada en el primer grupo, sobre todo a nivel cardíaco ($p < 0,01$), renal ($p < 0,001$) y mayor grado de retinopatía ($p < 0,001$). El grupo hiperuricémico tenía cifras significativamente más elevadas de PA sistólica ($p < 0,02$) y PA diastólica ($p < 0,02$). Existía una correlación positiva y significativa entre ácido úrico y PA sistólica ($r = 0,300$, $p < 0,001$), PA diastólica ($r = 0,320$, $p < 0,001$), colesterol ($r = 0,300$, $p < 0,01$) y triglicéridos ($r = 0,310$, $p < 0,01$). Estos datos indicarían que en la HAE la hiperuricemia puede contribuir al daño vascular, aunque otros factores de riesgo conocidos están claramente asociados.

Palabras clave: Hipertensión. Acido úrico. Hiperuricemia.

SUMMARY

The serum levels of uric acid and its relationship to age, sex, overweight, blood pressure, cholesterol, triglycerides, glucose and the degree of visceral damage, have been measured in a group of 325 patients diagnosed of essential hypertension (EH) with creatinine clearance higher than 70 ml/min/1.73 sq. m. The values of serum uric acid were compared with those obtained in a control group (CG) and in a group of normotensive patients diagnosed of chronic renal failure (creatinine clearance 50-70 ml/min/1.73 sq. m. (CRF). The values of uric acid were higher in EH than in CG ($p < 0.001$). Twenty two per cent of EH patients were hyperuricemic and showed a more marked cardiac ($p < 0.01$), renal ($p < 0.001$) and retinal damage ($p < 0.01$) and higher systolic blood pressure ($p < 0.02$), diastolic blood pressure ($p < 0.001$), cholesterol ($p < 0.02$) and triglycerides ($p < 0.001$). A significant negative correlation was found between creatinine clearance and serum uric in EH patients ($r = 0.280$, $p < 0.01$), but the values of serum uric acid were higher in EH patients than in CRF group. A significant positive correlation was found between serum uric acid and systolic blood pressure ($r = 0.300$, $p < 0.001$), diastolic blood pressure ($r = 0.320$, $p < 0.001$), cholesterol ($r = 0.300$, $p < 0.01$), and triglycerides ($r = 0.310$, $p < 0.01$). These results indicate that in EH hyperuricemia could contribute to cardiovascular damage, although associated to other risk factors.

Key words: Hypertension. Uric acid. Hyperuricemia.

INTRODUCCION

La hipertensión arterial constituye una causa muy importante de daño cardiovascular, con aumento de la morbilidad y mortalidad¹⁻⁴. La lesión vascular está producida

por el mantenimiento de cifras elevadas de presión arterial⁵⁻⁷, aunque la coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular pueden acelerar el curso de la enfermedad⁸⁻¹².

Algunos autores¹³⁻¹⁷ han descrito un mayor número

de complicaciones cardiovasculares y de cardiopatía isquémica en pacientes hipertensos con hiperuricemia. En este mismo sentido, FESSEL¹³ demostró que pacientes con hiperuricemia asintomática, seguidos durante 50 meses, desarrollaban una mayor incidencia de hipertensión y enfermedad cardiovascular que la población normouricémica.

Por estos motivos, el propósito de este trabajo ha sido doble: primero, estudiar la relación entre el ácido úrico y el daño vascular en la hipertensión arterial esencial (HAE) y, en segundo lugar, investigar si el ácido úrico se asocia con algún otro factor de riesgo de la enfermedad cardiovascular.

MATERIAL Y METODOS

Un grupo de 325 pacientes diagnosticados de HAE (57 % hombres, 43 % mujeres y con edad entre 20-60 años) han sido incluidos en este estudio. Todos ellos tenían un filtrado glomerular, medido por el aclaramiento de creatinina, superior a 70 ml/min/1,73 m². Los niveles de ácido úrico se determinaron en situación de dieta libre de sodio y después de un mínimo de 3 semanas sin tratamiento diurético y/o hipotensor. Los pacientes con retinopatía grados III o IV fueron incluidos en este sentido si cumplían los criterios anteriores el primer día que llegaron al hospital.

Los resultados fueron comparados con:

- a) Un grupo control de 100 voluntarios (GC) de similar edad y sexo.
- b) Un grupo de 50 pacientes diagnosticados de insuficiencia renal crónica (IRC) (Ccr.: 50-80 ml/min/1,73 m²) de etiología glomerular o intersticial, sin hipertensión.

Se estudió la incidencia de hiperuricemia en la HAE y su relación con edad, sexo, sobrepeso, presión arterial (PA), colesterol, triglicéridos, glucosa y con el grado de repercusión visceral de la hipertensión. El daño visceral fue evaluado por: a) examen del fondo de ojo: clasificación de la retinopatía de acuerdo a la clasificación de KEITH Y WAGENER¹⁸; b) criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), isquemia e infarto^{19,20}; c) medida del filtrado glomerular por Ccr.; d) proteinuria en orina considerada como positiva cuando los valores eran superiores a 300 mg/día; e) antecedentes de datos en la historia de isquemia, hemorragia o infarto cerebral.

El ácido úrico, colesterol, triglicéridos y creatinina fueron medidos mediante métodos estándar (SMA-Technicon). La proteinuria por la técnica del ácido sulfosalícico²¹. La hiperuricemia se definió como niveles de ácido úrico superiores a $\bar{X} \pm 2$ DS de los valores del grupo control, para igualdad de edad y sexo. La presencia de sobrepeso se calculó según los datos de JELLIFFE²², siendo los valores normales del índice ponderal entre 90-110.

Todos los datos fueron analizados con una calculadora Univac 110/80 utilizando los sistemas analíticos Patchy²³ y Sumx²⁴. El significado estadístico se calculó aplicando la t de Student y chi-cuadrado (χ^2).

RESULTADOS

Incidencia de hiperuricemia y relación entre ácido úrico, sexo, edad y sobrepeso

Como puede apreciarse en la tabla I, los niveles de ácido úrico eran significativamente más elevados en los pacientes con HAE y separados por sexo en ambos grupos, las cifras eran más altas en hombres que en mujeres ($p < 0,001$). Al correlacionarlos con la edad, no existían diferencias significativas al dividirlos en dos grupos por encima o debajo de 40 años.

La hiperuricemia (ácido úrico $> 8,5$ mg. %) estaba presente en 72 pacientes con HAE (22 %).

No se encontró correlación entre sobrepeso y ácido úrico, aunque el índice ponderal era más alto (HAE: 125 ± 21 vs control 119 ± 30 , p NS) en el grupo con HAE y 76 % de estos pacientes tenían diferentes grados de sobrepeso frente a un 40 % del grupo control.

Relación entre los niveles de ácido úrico y afectación visceral atribuibles a la hipertensión

a) *Acido úrico y retinopatía*

En la tabla II se representa la correlación entre las cifras de ácido úrico y los resultados del examen del fondo de ojo. Hay un aumento paralelo en los niveles de ácido úrico a medida que aumenta el grado de retinopatía, siendo estadísticamente significativa para los grados III y IV.

b) *Acido úrico y repercusión cardiaca*

En la tabla III puede apreciarse que los pacientes hipertensos con criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda tenían valores de ácido úrico significativamente más elevados. En aquellos con signos electrocardiográficos de isquemia o infarto de miocardio los niveles de ácido úrico eran más altos pero sin significado estadístico.

c) *Acido úrico y riñón*

TABLA I

CIFRAS DE ACIDO URICO EN PACIENTES CON HAE Y GRUPO CONTROL. DIFERENCIAS POR EDAD Y SEXO

		EDAD AÑOS			
		Hombres	Mujeres	20-40	41-60
HAE	$6,6 \pm 2,0$	$7,6 \pm 2,0$	$5,9 \pm 1,8$	$6,6 \pm 2,1$	$6,7 \pm 2,0$ mg. %
GC	$5,0 \pm 1,2$	$6,1 \pm 6,1$	$4,3 \pm 0,9$	$4,8 \pm 1,3$	$5,3 \pm 1,2$ mg. %
p	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

Valores expresados como $\bar{X} \pm DS$.

TABLA II

ACIDO URICO Y RETINOPATIA HIPERTENSIVA

Fondo de ojo **	Acido úrico	%
Normal	6,0 ± 1,7	7
I	6,3 ± 1,6	15
II	6,6 ± 2,0	71
III-IV	8,1 ± 2,0 ***	7

* p < 0,001 vs normal, I y II.

** Clasificación de acuerdo con los criterios de Keith y Wagener (18).
Valores expresados como $\bar{X} \pm DS$.

TABLA III

RELACION ENTRE ACIDO URICO Y HALLAZGOS ELECTROCARDIOGRAFICOS

ECG	Acido úrico mg. %	%
Normal	6,1 ± 1,8	56
Hipertrofia ventricular izquierda	7,1 ± 2,1 *	35
Isquemia	6,8 ± 2,3	5
Infarto de miocardio	7,1 ± 2,3	4

* p < 0,001 vs normal.

Valores expresados como $\bar{X} \pm DS$.

TABLA IV

RELACION ENTRE ACIDO URICO Y AFECTACION RENAL

Ccr	Acido úrico mg. %	%
HAE		
100 ml/min.	6,0 ± 1,6	53
70-90 ml/min.	7,1 ± 2,2 *	47
IRC (50-80 ml/min.)	5,5 ± 1,8	—
Proteinuria		
Negativa	6,2 ± 1,2	81
Positiva	7,9 ± 2,0 **	19
(0,6 ± 0,3 g/24 h.)		

* p < 0,001 vs 100 ml/min. e IRC.

** p < 0,001 vs negativa.

Valores expresados como $\bar{X} \pm DS$.

Como puede apreciarse en la tabla IV, los pacientes hipertensos fueron divididos en dos grupos de acuerdo con su aclaramiento de creatinina.

Aquellos con Ccr. entre 70-90 ml/min. tenían cifras de ácido úrico significativamente más altas. Pero ambos grupos de hipertensos esenciales tenían niveles de ácido úrico más elevados que los pacientes con insuficiencia renal crónica (p < 0,001), a pesar del mayor grado de deterioro de la función renal de estos pacientes.

También la presencia de proteinuria (0,6 ± 0,39/24 h.) se acompañaba de niveles de ácido úrico más elevados (p < 0,001). Una correlación significativa y negativa existía en la HAE entre Ccr. y ácido úrico (r: 0,280, p < 0,01, n = 326).

d) Acido úrico y repercusión visceral

Un 15 % de los HE tenían antecedentes en su historia de accidente cerebrovascular y sus cifras de ácido úrico

(7,1 ± 1,9 mg. %) eran más elevadas que las restantes (6,5 ± 2,0, p NS) que no mostraban sintomatología o secuelas de repercusión cerebral.

Comparación entre los pacientes hipertensos hiper y normouricémicos

En la tabla V se comparan los resultados entre ambos subgrupos de pacientes hipertensos, existiendo diferencias significativas en los hiperuricémicos para la presión arterial sistólica, diastólica, hipertrofia ventricular izquierda, retinopatía III y IV, Ccr. y cifras de triglicéridos y colesterol. En resumen, los hiperuricémicos tenían cifras más elevadas de presión arterial, con mayor daño visceral.

Relación entre ácido úrico y presión arterial, colesterol y triglicéridos

Existía una correlación positiva y significativa entre ácido úrico y presión arterial sistólica (r = 0,300, p < 0,001, n = 325), presión diastólica (r = 0,320, p < 0,001, n = 225), colesterol (r = 0,300, p < 0,01, n = 305) y triglicéridos (r = 0,310, p < 0,001, n = 300).

DISCUSION

La incidencia de un 22 % de hiperuricemia en el seno de la HAE que se recoge en este trabajo es muy similar a lo descrito en la literatura ^{14,25-29}, así como cifras más elevadas de ácido úrico en la población hipertensa que en la normal ^{13,14,26}. Las causas fundamentales que expliquen las razones parecen muy oscuras. Una posible justificación de la relación entre hiperuricemia e HAE sería que esta población en una primera fase son hiperuricémicos asintomáticos y posteriormente desarrollan hipertensión. A favor de esta teoría están los resultados de FESSEL y cols. ¹³, que destacan la alta incidencia de hipertensión que se produce en sujetos con hiperuricemia asintomática, pero no explicaría los niveles más elevados de ácido úrico de los pacientes con HAE en relación con la población normal.

La existencia de cifras altas de ácido úrico en la población hipertensa ha sido interpretado por MESSERLI y cols. ³⁰ como un desajuste en el manejo del ácido úrico a consecuencia del daño vascular renal que desencadenaría la hipertensión y la hiperuricemia sería la consecuencia de esta enfermedad. Nuestros resultados indican que la reducción del filtrado glomerular está inversamente relacionado con las cifras de ácido úrico. Sin embargo, el incremento en los niveles de ácido úrico en el seno de la HAE no puede explicarse únicamente por la disminución del filtrado glomerular, ya que los pacientes con insuficiencia renal crónica sin hipertensión y con mayor grado

TABLA V

**DIFERENCIAS ENTRE LOS PACIENTES HIPERTENSOS ESENCIALES
HIPER Y NORMOURICEMICOS**

	Hiperuricémicos (n = 72)	Normouricémicos (n = 253)	p
Edad	51 ± 9	49 ± 10	NS
Sobrepeso (índice ponderal)	126 ± 19	124 ± 22	NS
Presión arterial sistólica	191 ± 36	179 ± 28	< 0,02
Presión arterial diastólica	120 ± 18	111 ± 14	< 0,001
Afectación cardiaca (ECG)	44/72	94/253	< 0,001
Hipertrofia ventricular izquierda	33/72	71/253	< 0,01
Retinopatía III - IV	11/62	12/241	< 0,1
Afectación cerebral	12/72	35/253	NS
Ccr. (ml/min.)	81,5 ± 14	93,5 ± 15	< 0,001
Colesterol (mg. %)	236 ± 80	209 ± 40	< 0,02
Triglicéridos (mg. %)	207 ± 91	160 ± 79	< 0,001
Glucosa (mg. %)	101 ± 24	102 ± 22	NS

Valores expresados como $\bar{X} \pm DS$.

de deterioro del filtrado glomerular tienen cifras más bajas de ácido úrico.

MESSERLI y cols.³⁰ creen que las cifras de ácido úrico de sus pacientes con HAE son independientes de los niveles del filtrado glomerular. Estos hallazgos indican probablemente que una de las causas más importantes de la hiperuricemia sea un manejo tubular anormal del ácido úrico.

Otros autores^{14,27} describen una eliminación urinaria de ácido úrico en los pacientes hipertensos similar a la población normal, pero el aclaramiento de ácido úrico estará reducido ya que tienen niveles de ácido úrico en suero más altos. En este contexto es interesante señalar que la administración de angiotensina II y catecolaminas a sujetos normales produce una disminución en el aclaramiento de ácidos úrico³¹. Estas sustancias presoras desencadenan vasoconstricción e isquemia cortical en la hipertensión esencial^{31,32}, pudiendo contribuir por este mecanismo a la disminución del aclaramiento de ácido úrico y secundariamente a su elevación en sangre.

La hiperuricemia ha sido considerada como un factor de riesgo en el desarrollo de arteriosclerosis^{13,33} y de enfermedad coronaria³³. La relación entre ácido úrico y enfermedad cardiovascular ha sido interpretada por otros autores como una consecuencia dependiente de otros factores de riesgo, como es la obesidad y que modifica las cifras de ácido úrico^{8,34,39}, pero últimamente FESSEL³³ ha demostrado que la hiperuricemia es un factor de riesgo propio de la enfermedad cardiovascular e independiente de la obesidad. La existencia de cifras más elevadas de ácido úrico en la HAE con relación a los sujetos normales puede contribuir a la aparición y desarrollo de enfermedad cardiovascular. Los resultados de este trabajo y los descritos por otros autores^{13,17} parecen estar de acuerdo con esta teoría.

No obstante, nuestros pacientes hipertensos hiperuricémicos tienen también cifras de presión arterial, triglicéridos y colesterol más elevadas que los normouricémicos, que claramente son también factores muy conocidos de riesgo de la enfermedad cardiovascular.

El mayor grado de hipertensión de nuestros pacientes hiperuricémicos y la correlación significativa que existe en ellos entre ácido úrico con la presión arterial sistólica y diastólica podría ser explicada, de acuerdo con STEELE²⁹, a través de una lesión intersticial, secundaria al depósito de ácido úrico que produciría una disminución de la función antihipertensora de la médula renal. La medida de la PGE2 urinaria en pacientes hipertensos hiper y normouricémicos podría confirmar esta posibilidad⁴⁰. Sin embargo, YU y BERGER^{41,42} en pacientes con hiperuricemia asintomática no han demostrado depósitos de ácido úrico en el riñón.

En conclusión, además de existir un porcentaje elevado de hiperuricemia en el seno de la HAE, los pacientes más hiperuricémicos tienen cifras más altas de presión sistólica y diastólica, así como niveles más elevados de triglicéridos y colesterol. Todos estos factores contribuirían al mayor grado de daño vascular que ha sido demostrado en estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Veterans Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: «Effect of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg». *J. A. M. A.*, 213: 1143-1152, 1970.
2. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: «Effects of treatment on morbidity in hypertension. III. Influence of age, diastolic pressure, and prior cardiovascular disease, further analysis of side effects». *Circulation*, 45: 991-1003, 1972.
3. PAUL, O.: «Risks of mild hypertension: A ten year report». *Brit. Heart J.*, 33 (suppl.): 116-121, 1971.
4. KANNEL, W. B.: «Role of blood pressure in cardiovascular disease: the Framingham study». *Angiology*, 26: 1-10, 1975.
5. Society of Actuaries Data on Build and Blood Pressures Study, Vol. I. Society of Actuaries. Chicago, 1959.
6. MCKEE, P. A.; CASTELLI, W. P., y McNAMARA, P. M.: «The natural history of congestive heart failure: The Framingham Study». *New Engl. J. Med.*, 285: 1441-1450, 1971.
7. KANNEL, W. B.; CASTELLI, W. P.; McNAMARA, P. M.; McKEE, P. A., y FEINLEIB, M.: «Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. The Framingham Study». *New Engl. J. Med.*, 287: 781-792, 1972.
8. KANNEL, W. B.; LE BAUER, J.; DAWBER, T. R., y McNAMARA, P. M.: «Relation of body weight to development of coronary heart disease. The Framingham Study». *Circulation*, 35: 734-744, 1967.
9. STAMLER, J.; BERKSON, D. M., y DYER, A.: «Relationship of multiple variables to blood pressure. Findings from four Chicago epidemiologic studies». In Paul, O., ed. *Epidemiology and Control of Hypertension*, Symposium Specialists. Miami, 1975.

10. ISLES, C.; BROWN, J. J.; CUMMING, A. M. M.; LEVER, A. F.; McAREAVEY, D.; ROBERTSON, J. I. S.; HAWTHORNE, V. M.; STEWART, G. M.; ROBERTSON, J. W. K., y WAPSHAW, J.: «Excess smoking in malignant phase hypertension». *Brit. Med. J.*, 1: 579-581, 1979.
11. CHRISTLIEB, A. R.: «Diabetes and hypertensive vascular disease: Mechanism and treatment». *Am. J. Cardiol.*, 32: 592-598, 1973.
12. TYROLER, H. A.; HEYDEN, S.; BARTEL, A.; CASSEL, J.; CORNONI, J. C.; HAMES, C. G., y KLEINBAUM, D.: «Blood pressure and cholesterol as coronary heart disease risk factors». *Arch. Intern. Med.*, 128: 907-914, 1971.
13. FESSEL, J.; SIGELAMB, A. B., y JOHNSON, E. S.: «Correlates and consequences of asymptomatic hyperuricemia». *Arch. Intern. Med.*, 132: 44-54, 1973.
14. BRECKENRIDGE, A.: «Hypertension and hyperuricaemia». *Lancet*, 1: 15, 1966.
15. BENEDEK, T. G.: «Correlations of serum uric acid and lipid concentrations in normal, gouty and atherosclerotic male». *Ann. Intern. Med.*, 66: 851-861, 1967.
16. VIOZZI, F. J.; BLUHM, G. B., y RIDDLE, J. M.: «Gout and arterial thrombosis». *Henry Ford Hosp. Med. J.*, 20: 119-124, 1972.
17. PERSKY, V. W.; DYER, A. R.; IDRIS-SOVEN, E.; STAMLER, J.; SHEKELLE, R. B.; SCHOENBERGER, J. A.; BERKSON, D. M., y LINDBERG, H. A.: «Uric acid: A risk factor for coronary heart disease?» *Circulation*, 59: 969-977, 1979.
18. KEITH, N. M.; WAGENER, H. P., y BARKER, N. W.—«Some different types of essential hypertension: Their causes and prognosis». *Am. J. Med. Sci.*, 197: 332-343, 1939.
19. LEISHMAN, A. W.: «The electrocardiogram in hypertension». *Quart. J. Med.*, 20: 1-10, 1951.
20. McPHIE, J.: «Left ventricular hypertrophy: Electrocardiographic diagnosis». *Aust. Ann. Med.*, 7: 317-326, 1958.
21. KARK, R. M.; LAWRENCE, J. R.; POLLAK, V. E.; PIRANI, C. C.; MUCHRICK, R. C., y SILVA, H.: «A primer of urinalysis». Hoeber Medical Division, Harper and Row. New York, 1963.
22. JELLIFFE, D. D.: «Evaluación del estado de nutrición de la comunidad». Ginebra O. M. S., 8/9, 1968.
23. PATCHY: 4.02. CERN, program library. Reference L 200. Geneva. Switzerland.
24. SUMX: Cern, program library. Reference Y 200. Geneva. Switzerland.
25. KINSEY, D.; WALTHER, R., y SISE, H. S.: «Incidence of hyperuricemia in 400 hypertensive patients». *Circulation*, 24: 972-977, 1061.
26. ITSKOWIT, H. D., y SELLERS, A.: «Gout and hyperuricemia after adrenalectomy for hypertension». *New Engl. J. Med.*, 268: 1105-1109, 1963.
27. CANNON, P. J.; STASON, W. B.; DE MARTINI, F. E.; SOMMERS, J. C., y LARAGH, J. M.: «Hyperuricemia in primary and renal hypertension». *New Engl. J. Med.*, 275: 457-464, 1966.
28. RAMSAY, L.: «Hyperuricaemia in hypertension: role of alcohol». *Brit. Med. J.*, 5: 653/654, 1979.
29. STEELE, T. H.: «Asymptomatic hyperuricemia». *Arch. Intern. Med.*, 139: 24-25, 1979.
30. MESSERLIM, F. H.; FROHLICH, E. D.; SUAREZ, D. H.; ARISTIMUNO, G. G., y DRESLINSKI, G. R.: «Asymptomatic hyperuricemia and index of nephrosclerosis in early essential hypertension». In Book of Abstracts of the Seventh Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. New Orleans, p. 87, 1980.
31. FERRIS, T. F., y GORDEN, O.: «Effect of angiotensin and norepinephrine upon urate clearance in man». *Am. J. Med.*, 44: 359-365, 1968.
32. HOLLENBERG, N. K.; BORUCKI, I. J., y ADAMS, D. F.: «Renal vasculature in early essential hypertension». *Medicine*, 57: 167-178, 1978.
33. FESSEL, W. J.: «High uric acid as an indicator of cardiovascular disease. Independence from obesity». *Am. J. Med.*, 68: 401-404, 1980.
34. HALL, A. P.: «Correlation among hyperuricemia, hypercholesterolemia, coronary disease and hypertension». *Arthritis Rheum.*, 8: 846-852, 1964.
35. KRIZEK, V.: «Serum uric acid in relation to body weight». *Ann. Rheumat. Dis.*, 25: 456-459, 1966.
36. MYERS, A. R.; EPSTEIN, F. H.; DODGE, H. J., y MIDDELSEN, W. M.: «The relationship of serum acid to risk factors in coronary heart disease». *Am. J. Med.*, 45: 520-528, 1968.
37. BENGTTSSON, C., y TIBBLIN, E.: «Serum uric acid levels in women». *Acta Med. Scand.*, 196: 93-102, 1974.
38. KLEIN, G.; CORNONI, J. C., y TYROLER, H. A.: «Serum uric acid, its relationship to coronary heart disease, risk factors and cardiovascular disease, Evans County Georgia». *Arch. Intern. Med.*, 132: 401-410, 1973.
39. ELKELES, R. S., y CHALMERS, R. A.: «Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia». *Lancet*, 11: 252, 1977.
40. ALCAZAR, J. M.; RUILOPE, L. M., y RODICIO, J. L. (datos sin publicar).
41. YU, T. F.; BERGER, L.; DORPH, D. J., y SMITH, H.: «Renal function in gout. V Factors influencing the renal hemodynamics». *Am. J. Med.*, 67: 766-771, 1979.
42. YU, T. F., y BERGER, L.: «Impaired renal function in gout its association with hypertensive vascular disease and intrinsic renal disease». *Am. J. Med.*, 72: 95-100, 1982.