



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE MICHOACÁN

"EFECTO DEL ALOPURINOL EN LOS CAMBIOS DE LA
PRESIÓN ARTERIAL Y LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES
PREHIPERTENSOS Y CON ÁCIDO ÚRICO $\geq 4.5\text{mg/dl}$ "

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DR. OCTAVIO MORA IBARRA

ASESORES DE TESIS:
DRA. MARTHA ISABEL GONZÁLEZ PÉREZ
DR. JUAN ABRAHAM BERMÚDEZ
DR. MARIO HUMBERTO CARDIEL RÍOS

MORELIA, MICHOACÁN, FEBRERO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México




UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL


Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

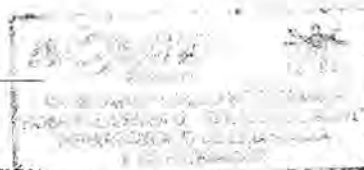
AUTORIZACIONES DE TESIS


DR. JULIO FERNANDO NOCETTI TIZNADO

DIRECTOR DEL HOSPITAL

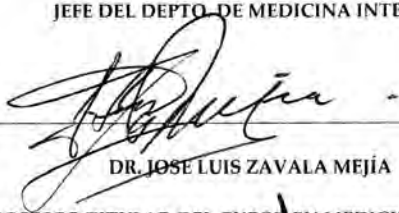

DR. CARLOS ARTURO AREÁN MARTÍNEZ

JEFE DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN





DR. RAUL LÉAL CANTÚ

JEFE DEL DEPTO. DE MEDICINA INTERNA


DR. JOSE LUIS ZAVALA MEJÍA

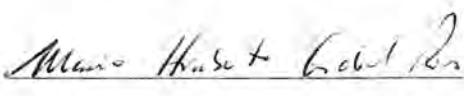
PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN MEDICINA INTERNA


DRA. MARTHA ISABEL GONZÁLEZ PÉREZ

ASESORA DE TESIS


DR. JUAN ABRAHAM BERMUDEZ

ASESOR DE TESIS


DR. MARIO HUMBERTO CARDIEL RIOS

ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por darme la oportunidad de existir, por ser guía en el camino de la vida, por las personas que existieron y las que viven hoy y forman parte de mí.

A MIS PADRES

Por darme la vida, por haber sido parte indispensable en mi formación, por la educación con amor que siempre me han transmitido.

A MIS HERMANOS Y FAMILIA

Por estar siempre a mi lado, por su apoyo incondicional, por sus palabras de aliento y por su amor.

A ROSA MARIA

Por descubrir a su lado el amor de pareja, por ser el amor de mi vida y fuente de inspiración de sueños y proyectos.

A MIS MAESTROS Y AMIGOS

Por su paciencia y sus enseñanzas, por su experiencia compartida en ciencia y humanismo, por ser verdaderos médicos y ejemplos a seguir.

A TODOS ENFERMOS, MÉDICOS, ENFERMERAS Y PERSONAL DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

Por haber sido parte fundamental en mi formación como especialista, por sus enseñanzas, por el buen trabajo en equipo y el ambiente amable que caracterizó siempre a este Hospital.

DEDICATORIA

Este trabajo, así como el realizado durante estos 4 años mi especialidad está dedicado especialmente a mi familia, a mis padres, a mis hermanos y a mis tías, los cuales siempre han formado parte fundamental en mi vida, a los que agradezco su apoyo incondicional, su amor y sus consejos que me han permitido crecer como persona y trabajar con optimismo. A ti papa, porque a pesar de tu ausencia física, sé que siempre estás conmigo, y tu espíritu permanece en el buen juicio y en mi corazón.

A todos mis maestros médicos, por dedicar también su vida a la enseñanza, por creer en mí, por sus enseñanzas, por alentarme a seguir en el camino con trabajo y disciplina.

A los doctores Chavelita González, Juan Abraham Bermúdez y Mario Humberto Cardiel, por ser parte de este trabajo como asesores de tesis, por su paciencia y valioso apoyo, y por ser además verdaderos ejemplos a seguir.

A Rosa María, por ser el amor de mi vida, por su apoyo en todo momento, por ser fuente de inspiración continua.

A todos los pacientes que día a día me enseñaron a ser médico, por su salud y enfermedad, por enriquecer la Medicina como ciencia y como arte.

CONTENIDO

	No. Página
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
ANTECEDENTES HISTÓRICOS	6
MARCO TEÓRICO	9
• Regulación fisiológica de la Presión arterial y Fisiopatología de la hipertensión arterial	9
• Hipertensión arterial y Prehipetensión arterial	15
• Metabolismo y regulación del ácido úrico	20
• Asociación entre el ácido úrico y el daño Cardiovascular y renal	24
• Asociación entre el ácido úrico y la hipertensión arterial	30
• Farmacología	33
▪ Alopurinol	33
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	39
JUSTIFICACIÓN	39
HIPOTESIS	40
OBJETIVOS	40
METODOLOGÍA	41
POBLACIÓN	41
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	41
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	41
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	42
CRITERIOS DE ELIMINACION	42
VARIABLES DEL ESTUDIO	44
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	45
RESULTADOS	46
DISCUSIÓN	54
CONCLUSIONES	58
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
ANEXOS	63

RESUMEN

El objetivo del este trabajo fue evaluar el efecto que tiene el Alopurinol en la presión arterial en pacientes con prehipertensión arterial y con niveles de ácido úrico ≥ 4.5 mg/dl.

Se incluyeron 18 pacientes con diagnóstico de prehipertensión arterial, los cuales fueron aleatorizados en 2 grupos de tratamiento, 9 pacientes en el grupo placebo y 9 en el grupo de alopurinol.

El grupo de alopurinol recibió tratamiento con 150mg de alopurinol por vía oral cada 24hrs durante 1 mes.

El resultado final primario fue el cambio de la presión arterial al término del tratamiento y la hipótesis de trabajo fue que el tratamiento con alopurinol disminuye las cifras de presión arterial a través de la disminución de los niveles de ácido úrico en pacientes con prehipertensión arterial.

Los resultados del estudio mostraron que no existieron diferencias significativas en las características basales de los grupos de tratamiento. Al término del tratamiento se observó una tendencia hacia la disminución de la presión arterial diastólica en el grupo que recibió tratamiento con alopurinol. También se observó que los niveles de ácido úrico final se correlacionaron en forma positiva con los valores de la depuración de Creatinina.

En conclusión, aunque no se encontraron cambios significativos las cifras de presión arterial, hay que considerar que este estudio tuvo varias limitantes, por lo que será necesaria la realización de nuevos estudios clínicos en poblaciones más grandes para avalar estos resultados.

INTRODUCCIÓN

En la Prehistoria, las enfermedades aparecieron antes del hombre. Los animales anteriores las sufrían. En fósiles de animales se han detectado huellas de osteomielitis, fracturas, periostitis y osteítis. La gota de las cavernas era la artritis sufrida por los osos prehistóricos y los animales.

El promedio de vida del hombre prehistórico fue de 30 a 40 años. Los hombres vivieron más que las mujeres. Las mujeres tenían más riesgo con la salud por el parto y la desnutrición.

Entre otras culturas, Egipto nos legó la bata blanca, la división de la medicina por especializaciones y el signo del récipe (Rp.) ligado al Dios Horus y la sabiduría de Imhotep., en China la Acupuntura y la moxibustión revolucionaron el arte de curar como métodos que hasta nuestros días mantienen su vigencia en calidad de alternativas terapéuticas. La India nos dio la rinoplastia, el tratamiento quirúrgico de las cataratas, la construcción de los hospitales y la variolización. Israel nos dio el ejemplo en lo que a medicina preventiva se refiere. En Grecia, Hipócrates con su método, doctrina y postulados éticos creó una concepción que durante siglos reinó y marcó la pauta en el mundo de la medicina y cuya impronta es innegable en la actualidad.

En Mesopotamia el desarrollo de la medicina la llevó a su regulación a través de leyes, especialmente lo concerniente a la cirugía. En esta cultura por primera vez se reglamentó el ejercicio de la medicina. El código de Hammurabí y las leyes medioasirias así lo demuestran.

En Grecia, Hipócrates consideró por primera vez la enfermedad como consecuencia de causas naturales: Estableció la necesidad de estudiar al paciente, como individualidad irrepetible. En ese sentido el estudio se centraba sobre el enfermo y no sobre la enfermedad. El diagnóstico se realizaba luego de una evaluación integral del paciente que incluía el interrogatorio, la observación detallada del enfermo, su alrededor y ambiente, la auscultación, la palpación, la percusión, el olfato y el examen de heces, orina, esputo y sudor. Tomaba en cuenta la edad, el sexo, la constitución, predisposición individual, herencia y el temperamento del paciente. ⁽¹⁻²⁾

Respecto al conocimiento de la presión arterial, sus primeros antecedentes se remontan. Aproximadamente 400 años antes de Cristo, en las descripciones hipocráticas de las arterias y venas. Hipócrates creía que las venas transportaban aire. En Pérgamo, 600 años después, Galeno demostró que tanto en las arterias como en las venas circulaba sangre, pero pensó que lo hacía en forma anterógrada y retrógrada desde y hacia el corazón por el sistema arterial y el venoso de manera independiente y

sin conexión alguna. Estos conceptos no se modificaron en más de 1000 años.(3) En 1616, William Harvey demostró la circulación unidireccional e imaginó la existencia de capilares, que fueron evidenciados histológicamente 30 años después por el italiano Marcello Malpighi.(39)

La primera medición de la presión arterial se debe al sacerdote inglés Stephen Hales. Su método descrito en 1733, era invasivo y de escasa aplicación práctica. El primer esfigmomanómetro no invasivo se debe a Ritter von Basch, pero luego fue modificado y transformado en el instrumento que se usa hasta hoy, en 1896, por el pediatra italiano Scipione Riva-Rocci.(40)

En 1836 Richard Bright describe la hipertrofia del ventrículo izquierdo en pacientes muertos con nefritis y proteinuria y sugiere que tal hipertrofia, en ausencia de lesiones valvulares se debe a un aumento de la resistencia al flujo en los pequeños vasos arteriales que atribuye a una alteración en la calidad de la sangre.(41)

René Laennec había inventado el estetoscopio en 1816, y utilizándolo como complemento del esfigmomanómetro para controlar el pulso arterial mientras el manguito era inflado y desinflado, el médico ruso Nicolai S. Korotkoff descubrió en 1905, que los sonidos del pulso desaparecían al disminuir la presión del manguito en un punto coincidente con la diástole cardíaca. Desde entonces se conoce a este fenómeno como los "sonidos de Korotkoff".(40)

Pocos años antes, a fines del siglo XIX, Tigerstedt, un fisiólogo finlandés, y Bergman, trabajando en el Instituto Karolinska, descubrieron un compuesto presor en el parénquima renal al que denominaron renina. Asimismo demostraron que la sangre proveniente de la vena renal inyectada en animales nefrectomizados provocaba aumento de la presión arterial.(41)

Desde 1936, un grupo de brillantes investigadores argentinos dirigidos por Bernardo Houssay comenzó a trabajar en el tema en el Instituto de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Formaron este grupo los Dres. Juan Carlos Fasciolo, Juan M. Muñoz, Alberto C. Taquini, Eduardo Braun Menéndez y Luis F. Leloir.

Su trascendente aporte al conocimiento de la hipertensión en relación con la isquemia renal se concretó casi simultáneamente con las conclusiones de otro grupo de trabajo dirigido por Irvine Page en Indianápolis, Estados Unidos. Ambos equipos de investigadores lograron aislar del plasma un principio activo termoestable, de gran potencia presora, inmediata y fugaz, diferente de la renina, que era un compuesto termolábil de efecto prolongado.(41) El principio activo en cuestión fue denominado hipertensina por el grupo argentino y angiotonina por el estadounidense, a comienzos

de la década del 40 y se utilizaron ambas nomenclaturas hasta que en 1957, Braun Menéndez y Page acordaron una denominación única, combinando las dos existentes, y así nació la universalmente aceptada angiotensina.(42)

El equipo de Braun Menéndez fue el primero en demostrar que la renina era en realidad una enzima proteásica que actuaba sobre un sustrato que se denominó luego angiotensinógeno.

Contemporaneamente a comienzos del siglo XX, apareció en Canadá el concepto de Stress, Hans Seyle logró causar bajo el sometimiento a situaciones de exigencias físicas extremas, lesiones en ratas debidas a numerosas circunstancias nervioso-hormonales.

Estudios posteriores demostraron muchos que existen muchos factores fisiopatológicos implicados en la génesis de la Hipertensión arterial esencial.

Para comprender porque la hipertensión es una patología a cuyo estudio se destina una enorme cantidad de recursos, tanto humanos como económicos, es necesario destacar algunos aspectos: **su alta prevalencia**, que en los países occidentales alcanza al 30% de la población general y supera el 60% en los mayores de 65 años; **ser un factor de riesgo mayor**, encontrándose casi siempre como antecedente en todo el espectro de afecciones cardiovasculares que comprometen órganos vitales (cerebro, corazón, riñón); plantear un duro desafío terapéutico ya que en los países con mejores estándares de salud, el porcentaje de pacientes tratados y controlados es muy bajo. En los EE.UU., quizás el país con el porcentaje más alto de hipertensos controlados, el NHANES III (43) realizando entre 1991-1994 mostró que sólo el 27.4% tienen valores <140/90 mmHg.

Promediando el siglo XX se pueden señalar 2 acontecimientos que sin lugar a duda marcarían un antes y un después en la historia de la hipertensión arterial. En 1948 comienza el Framingham Heart Study, un estudio epidemiológico longitudinal en una población general para determinar la prevalencia, incidencia, morbilidad y mortalidad de las enfermedades cardiovasculares. Entre sus méritos más sobresalientes debe señalarse haber sido el primer estudio que destacó la naturaleza multifactorial de la enfermedad cardiovascular, sentando las bases para la prevención y haber demostrado en forma inequívoca la importancia de la presión sistólica elevada como factor de riesgo cardiovascular. Aún hoy, habiendo transcurrido más de medio siglo, sigue aportando datos valiosos al conocimiento de las patologías cardiovasculares.

La relación demostrada entre hipertensión arterial y morbimortalidad cardiovascular unido a la disponibilidad de drogas efectivas para descender la presión arterial, fueron los fundamentos para la puesta en marcha de los estudios de investigación dirigidos a

evaluar distintos aspectos del tratamiento, que dieron comienzo en la década del 70 y se continúan hasta la actualidad.

Actualmente el abordaje diagnóstico y terapéutico de la hipertensión arterial ha cambiado, y debido a estudios epidemiológicos se ha encontrado que el riesgo cardiovascular en el hombre existe incluso desde cifras arteriales menores a lo que se considera como hipertensión arterial. Es por esto que en fechas recientes se habla de la prehipertensión arterial y su asociación con otros factores de riesgo, su evolución hacia hipertensión arterial, así como las medidas generales y del tratamiento médico que se recomienda utilizar a fin de disminuir riesgos.

El ácido úrico es el producto terminal del catabolismo de las purinas en el hombre, los primates, las aves y otras especies

La pérdida de la urato oxidasa en el hombre da como resultado concentraciones de ácido úrico en sangre diez veces mayores que las de otros mamíferos. Basándose en estudios epidemiológicos que han hallado una correlación entre los títulos de ácido úrico en la sangre y los de presión arterial. recientemente se ha sugerido que la inducción de hiperuricemia durante la evolución de los homínidos podría haber tenido otra ventaja adaptativa: el mantenimiento de la presión arterial dentro de unas concentraciones adecuadas en el contexto de una dieta hiposódica durante el mioceno.

La asociación de la hiperuricemia con Hipertensión, Diabetes Mellitus tipo2, Enfermedad renal y cardiovascular se ha observado desde finales del siglo XIX. Investigadores, como Frederick Mahomed, Alexander Haig, y Nathan Smith Davis, plantearon que el ácido úrico podría ser una causa de hipertensión arterial o de Enfermedad renal.

Finalmente, y en forma más reciente una gran cantidad de estudios experimentales y clínicos, sugieren que el ácido úrico tiene un papel como factor etiológico de hipertensión arterial a través de un daño a nivel renal, inicialmente con la inducción de una hipertensión vasorreactiva en donde existe una disfunción endotelial, y en una fase más tardía por medio de la inducción de hipertensión sensible a sal, con los cambios de arteriopatía y fibrosis intersticial a nivel renal y los cambios vasculares estructurales en forma generalizada.

Es así como en fechas recientes se han realizado estudios en diferentes tipos de población, a fin de conocer el si el Alopurinol como agente reductor de la formación del ácido úrico, es capaz de disminuir los niveles de presión arterial.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Los conocimientos sobre la hipertensión de origen renal se iniciaron cuando Bright comprobó, en sus observaciones, que la hipertrofia del corazón acompaña muchas veces a las enfermedades renales. Posteriormente al descubrirse los métodos de medición de la presión arterial fue fácil demostrar que tales enfermos eran hipertensos y que la hipertrofia o agrandamiento cardiaco era una consecuencia de la hipertensión.

Tigerstedt y Von Bergmann en 1898, demostraron que los extractos de riñón poseían una acción hipertensora, y llamaron Renina a la sustancia impura que producía tal efecto.

En esa época quedó demostrada la acción vasoconstrictora de los extractos de tres órganos: glándula suprarrenal, glándula hipófisis y riñón. Contemporáneamente a comienzos del siglo XX, apareció en Canadá el concepto de Stress, Hans Selye logró causar bajo el sometimiento a situaciones de exigencias físicas extremas, lesiones en ratas debidas a numerosas circunstancias nervioso-hormonales. (3)(39)

En la época más actual Goldblatt desde 1932, y en un trabajo a principios de 1934, dio a los investigadores un método sencillo y seguro para producir hipertensión arterial permanente de origen renal. Este procedimiento consistió simplemente en estrechar el diámetro de la arteria del riñón, lo que es en realidad producir una isquemia parcial o isquemia incompleta. En sus hábiles manos de investigador y con el aporte de otros muchos experimentadores de diversos países, se pudo demostrar que dicha hipertensión no se debía a una acción nerviosa, ya fuera un reflejo de origen renal o una hiperactividad de los mecanismos vasoconstrictores. En 1936 Fasciolo pudo demostrar, en 1937, que el riñón incompletamente isquemiado de un perro hipertenso producía y vertía a la sangre una sustancia hipertensora que hoy sabemos es la renina.

En 1939 se llegó a un descubrimiento importante casi simultáneamente en la Argentina y en los Estados Unidos. Braun Menéndez, Fasciolo, Leloir y Muñoz, extrajeron de la sangre venosa del riñón isquemiado una sustancia que llamaron hipertensina, la que se produce por acción de la renina sobre una globulina del plasma a la que llamaron hipertensinógeno o precursor de la hipertensina. Supusieron primero que el plasma contuviera un activador de la renina, pero más tarde comprobaron que la aparición del poder vasoconstrictor se debía a que se formaba una sustancia nueva, que llamaron angiotonina.

El Dr. Yasky había estudiado los efectos de la sal (ClNa), en razas que por milenios vivieron con su dieta privados de sal y que ahora son precoces víctimas de la

hipertensión, por la abundancia de sal o cloruro de sodio en la actual alimentación o dieta, como es el caso de razas trasladadas de África al continente americano no muchas generaciones atrás y que sufren con elevada frecuencia hipertensión, atero y arteriosclerosis, luego hipertrofia cardíaca, insuficiencia izquierda del corazón, luego insuficiencia derecha y muerte, por mencionar el camino más común y abreviado de la hipertensión hacia la muerte.

También ligado con el anteriormente mencionado stress, se observó en combatientes de la Guerra de Vietnam, que las autopsias realizadas a jóvenes de 18 a 20 años, muertos en combate, presentaban a tan temprana edad grandes ateromas arteriales, solo vistos normalmente en adultos de mayor edad o en defectos por razones genéticas o adquiridas.

Estudios posteriores demostraron muchos de los factores fisiopatológicos implicados en la génesis de la Hipertensión arterial esencial como son: una actividad del sistema nervioso simpático incrementada, tal vez relacionada a una respuesta exagerada al estrés psicosocial; sobreproducción de vasoconstrictores y hormonas que retienen Na, alta ingesta de sodio; inadecuada ingesta de potasio and calcio; secreción incrementada o inapropiada de renina con la resultante producción incrementada de angiotensina II y aldosterona; deficiencias de vasodilatadores, tales como prostaciclina, óxido nítrico , y los péptidos natriuréticos; alteraciones en la expresión de el sistema calicreina- cinina que afecta el tono vascular y la retención renal de sal; anormalidades de la resistencias vasculares, incluyendo lesiones selectivas en la microvasculatura renal; diabetes mellitus; resistencia a la insulina; obesidad; actividad incrementada de los factores de crecimiento vascular; alteraciones en los receptores adrenérgicos que intervienen en la frecuencia cardíaca, propiedades inotrópicas del corazón, y el tono vascular; y el transporte alterado de iones celulares. (4)

El ácido úrico es el producto terminal del catabolismo de las purinas en el hombre, los primates, las aves y otras especies. Sin embargo, en muchos vertebrados el ácido úrico se degrada a alantoína por acción de la urato oxidasa. El origen de esta enzima es muy antiguo en la escala evolutiva; se encuentra presente en los organismos procariontas y eucariotas. Se cree que desempeña una función muy importante, debido a su papel en el catabolismo de las purinas, y por ello se ha preservado a lo largo de la evolución. Sin embargo, en distintas especies animales no relacionadas evolutivamente, diversos mecanismos de selección han ocasionado la pérdida de la función de esta enzima. (18)

Se ha propuesto que una de las ventajas adaptativas del aumento del ácido úrico sérico es que actúa como un antioxidante eficaz, previniendo así el daño tisular por estrés

oxidativo. De ello se desprende que las concentraciones elevadas de este metabolito podrían estar relacionadas con una mayor longevidad, como se observa en las aves y el hombre. Basándose en estudios epidemiológicos que han hallado una correlación entre los títulos de ácido úrico en la sangre y los de presión arterial. Recientemente se ha sugerido que la inducción de hiperuricemia durante la evolución de los homínidos podría haber tenido otra ventaja adaptativa: el mantenimiento de la presión arterial dentro de unas concentraciones adecuadas en el contexto de una dieta hiposódica durante el mioceno, época en que surgieron las mutaciones que impidieron la expresión del gen *Uox*.

La pérdida de la urato oxidasa en el hombre da como resultado concentraciones de ácido úrico en sangre diez veces mayores que las de otros mamíferos. A pesar de las ventajas evolutivas que trajo el silenciamiento del gen *Uox*, el incremento del ácido úrico facilita la formación de cristales de urato y su precipitación. Una forma de contrarrestar esta desventaja fue la inactivación parcial del gen de la xantina oxidoreductasa (*Xor*). Así, en el hombre la actividad de esta enzima es 100 veces menor que en otras especies, como el ratón, la rata y los bovinos. En términos teleológicos, el metabolismo de las purinas en el hombre encontró la forma de evitar la acumulación de ácido úrico mediante la coevolución de un mecanismo que disminuye su tasa de síntesis. (18)

La asociación de Gota con Hipertensión, Diabetes Mellitus tipo2, Enfermedad renal y cardiovascular se ha observado desde finales del siglo XIX. Investigadores, como Frederick Mahomed, Alexander Haig, y Nathan Smith Davis, plantearon que el ácido urico podría ser una causa de hipertensión arterial o de Enfermedad renal. En 1897, en su puesto presidencial de "the American Medical Association" el Dr. Davis escribió, "High arterial tension in gout is due in part to uric acid or other toxic substances in the blood which increase the tonus of the [renal] arterioles."

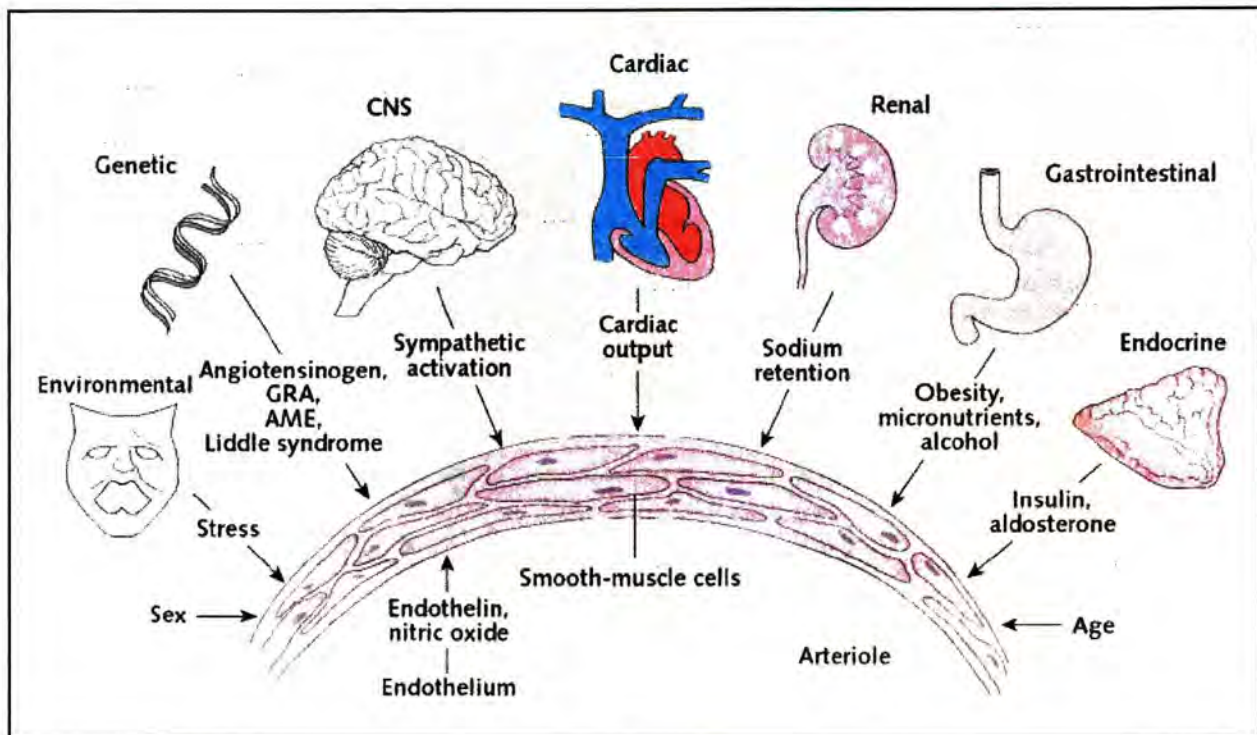
Sin embargo no existían estudios que indicaran que el ácido úrico tuviera un papel causal en la Hipertensión arterial.

MARCO TEÓRICO

REGULACIÓN FISIOLÓGICA DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN.

Las dos fuerzas fisiológicas que determinan la presión arterial son el gasto cardíaco y la resistencia vascular al flujo de sangre (*resistencias periféricas*). La cantidad de sangre que impulsa el corazón (*gasto cardíaco*) depende del volumen sistólico del ventrículo izquierdo y de la frecuencia cardíaca. Por tanto, sobre el gasto cardíaco influirán el retorno venoso, la estimulación simpática, la estimulación vagal y la fuerza del miocardio. La resistencia vascular al flujo de la sangre depende, sobre todo, del diámetro interior del vaso, y son precisamente las pequeñas arterias y arteriolas (diámetro inferior a 1 mm) las que ofrecen mayor resistencia. Si las arteriolas están completamente dilatadas, son los grandes vasos los principales determinantes de esta resistencia. La vasoconstricción periférica depende del tono basal (actividad intrínseca del músculo liso vascular), de los metabolitos locales (ácido láctico, potasio, CO₂, etc.) que modifican el flujo sanguíneo según las necesidades metabólicas, de los sistemas hormonales propios de la pared vascular (prostaglandinas, sistema caliceína-bradicinina, sistema renina-angiotensina, histamina, serotonina, óxido nítrico, endotelina, etc.), de las hormonas sistémicas circulantes (sistema renina-angiotensina, catecolaminas, etc.) y del sistema nervioso autónomo, tanto el adrenérgico (vasoconstrictor y vasodilatador) como el colinérgico. ⁽³⁾

Existen varios factores fisiopatológicos implicados en la génesis de la Hipertensión arterial esencial como son: una actividad del sistema nervioso simpático incrementada, tal vez relacionada a una respuesta exagerada al estrés psicosocial; sobreproducción de vasoconstrictores y hormonas que retienen Na, alta ingesta de sodio; inadecuada ingesta de potasio and calcio; secreción incrementada o inapropiada de renina con la resultante producción incrementada de angiotensina II y aldosterona; deficiencias de vasodilatadores, tales como prostaciclina, óxido nítrico, y los péptidos natriuréticos; alteraciones en la expresión de el sistema caliceína- cinina que afecta el tono vascular y la retención renal de sal; anormalidades de la resistencias vasculares, incluyendo lesiones selectivas en la microvasculatura renal; diabetes mellitus; resistencia a la insulina; obesidad; actividad incrementada de los factores de crecimiento vascular; alteraciones en los receptores adrenérgicos que intervienen en la frecuencia cardíaca, propiedades inotrópicas del corazón, y el tono vascular; y el transporte alterado de iones celulares. ⁽⁴⁻⁵⁾



La presión arterial sistémica se mantiene a un nivel que permite el buen funcionamiento del cerebro, una correcta presión de perfusión renal y una perfusión suficiente de las arterias coronarias. Entre los múltiples sistemas de control, cuatro son los que desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la presión arterial entre estos límites: los barorreceptores arteriales, el metabolismo hidrosalino, el sistema renina-angiotensina y la autorregulación vascular. Todos estos mecanismos participan en la regulación de la presión arterial, tanto en la normotensión como en la hipertensión. Además, debe tenerse en cuenta que no son independientes y si uno de ellos está activado repercute en los otros sistemas aunque no se modifique la presión arterial. Con frecuencia se hallan varias anomalías en una misma forma de hipertensión. La hipertensión más común (hipertensión esencial) es la que presenta una patogenia más complicada. Es multifactorial y, probablemente, en ella interviene, de manera primaria o secundaria, el riñón. ⁽³⁾

Los receptores sensibles a la distensión están situados en el corazón, las grandes arterias y las arteriolas aferentes del riñón (estos últimos controlan la liberación de renina). Los barorreceptores responden a la distensión de la pared vascular aumentando la frecuencia de descarga, con un efecto inhibitorio sobre los centros vasomotores medulares, los cuales controlan la respuesta cardiovascular a los cambios circulatorios. El arco aferente lo forman fibras del IX par craneal y algunos nervios simpáticos espinales. Los impulsos son procesados en el tronco encefálico alrededor de los núcleos del tracto solitario, en conexión con el sistema corticohipotalámico. Las fibras eferentes están constituidas por nervios adrenérgicos simpáticos, que se dirigen hacia el corazón y los vasos sanguíneos, y por fibras vagales colinérgicas. Un aumento súbito de la presión arterial ocasiona una descarga barorrefleja, con un enlentecimiento cardíaco mediado por el vago y una vasodilatación por disminución del tono

simpático. El resultado es una normalización de la presión arterial. Los barorreceptores, que actúan como moduladores (respuesta inmediata) cuando la presión arterial sobrepasa ciertos límites, pueden modificarlos ante una hipotensión o una hipertensión sostenidas. Esto es lo que ocurre en los pacientes hipertensos, cuya descarga barorreceptora no difiere de la de los normotensos. Algunos autores han sugerido una descarga aferente "inapropiada" como explicación de la hipertensión esencial, aunque pueden estar también implicados los centros corticohipotalámicos. Ante una hipertensión sostenida, los barorreflejos se hallan reajustados y muestran una menor sensibilidad a los estímulos. Esta menor sensibilidad permite que la presión arterial se eleve más ante el estrés o el ejercicio. La actividad barorreceptora disminuye con la edad. Este efecto es independiente de la presión arterial y se atribuye a la esclerosis de la pared vascular. ⁽³⁻⁶⁾

En la fisiopatología de la hipertensión esencial también se ha implicado el sistema nervioso adrenérgico. Se supone que en sus estadios iniciales existiría una hiperactividad autónoma y que los aumentos intermitentes de la presión arterial ocasionarían los siguientes cambios: *a)* incrementos del gasto cardíaco por aumento de la contractilidad miocárdica, de la frecuencia cardíaca y fenómenos de redistribución del volumen sanguíneo hacia el territorio cardiopulmonar, y *b)* modificaciones estructurales de la pared arteriolar que podrían en parte perpetuar la hipertensión al aumentar las resistencias vasculares, tanto renales como sistémicas.

El sistema nervioso autónomo también puede influir en la presión arterial controlando el volumen extracelular. La actividad simpática interviene en la secreción de renina (receptores betadrenérgicos del riñón) y, como consecuencia, de la aldosterona. Además, se estimula la secreción de ADH como resultado de la actividad de los barorreceptores de la aurícula izquierda, y un aumento de la actividad simpática sobre el riñón provoca retención de agua y sodio en los túbulos renales.

La retención de sodio ante una ingesta elevada de sal provoca inicialmente una hipertensión con volumen extracelular elevado, gasto cardíaco alto y resistencias periféricas normales. La hipertensión esencial establecida se asocia casi siempre a un gasto cardíaco normal y unas resistencias periféricas elevadas. El paso de un patrón hemodinámico a otro se ha atribuido a: *a)* vasoconstricción refleja (autorregulación); *b)* liberación del inhibidor endógeno de la ATPasa $\text{Na}^+ \text{K}^+$ (*ouabain-like*), y *c)* cambios estructurales en la pared de las arterias y las arteriolas.

Estudios epidemiológicos entre distintas comunidades muestran una clara relación entre la ingesta de sodio y la incidencia de hipertensión arterial. Sin embargo, tal relación no existe entre individuos de una misma comunidad. En comunidades primitivas con muy baja ingesta de sodio, la presión arterial no aumenta con la edad, a diferencia de lo que ocurre en comunidades más "civilizadas". Bajo el diagnóstico de hipertensión esencial se agrupa una población heterogénea de hipertensos, en la que la sal ejerce influencia aproximadamente en sólo el 60% de los individuos. Se ha sugerido que el número de nefronas al nacer condicionaría tanto el aumento de la presión arterial como la sensibilidad a la sal que se observa en relación con la edad. Además, el ion sodio potencia también la respuesta presora de cualquier estímulo

vasoconstrictor (hormonal, nervioso). La mayor sensibilidad presora parece mediada por un aumento en el número de receptores vasculares. Diversos trabajos han señalado un aumento del *sodio intracelular*, el cual, al dificultar su intercambio con el calcio, provoca un aumento del calcio intracelular y, en consecuencia, un aumento de la contractilidad de la fibra muscular lisa arteriolar. El contenido intracelular de sodio está controlado mediante bombas y receptores. Se han descrito anomalías en el *transporte de sodio* en células sanguíneas de hipertensos esenciales, postulándose que podrían representar un trastorno generalizado de membrana, en particular en el músculo liso vascular. Un aumento del 5% del sodio intracelular produce un incremento de la tensión del músculo liso arteriolar del 50%, a través del aumento del *calcio libre intracelular*, esencial para toda contracción de la fibra muscular lisa y responsable también de la hiperreactividad vascular de la hipertensión esencial.

El Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona es uno de los principales sistemas reguladores de la homeostasis cardiovascular y del crecimiento celular. La renina es una enzima proteolítica, de 40.000 daltons de peso molecular, sintetizada, almacenada y secretada por las células de la arteriola aferente próximas al polo vascular del glomérulo renal (células epitelioides). La renina no tiene un efecto fisiológico directo, sino que actúa sólo sobre el angiotensinógeno, que es una α_2 -glucoproteína circulante producida por el hígado, para generar el decapeptido angiotensina I. Sometida a la acción de la *enzima conversora*, la angiotensina I forma el octapeptido angiotensina II. El enzima conversor de la angiotensina se localiza sobre todo en el endotelio vascular (ectoenzima), siendo muy abundante en pulmón y en menor cantidad también en el plasma, el riñón, etc. Es idéntica a la enzima que destruye las bradicininas (cininasa II). Así, el enzima conversor de la angiotensina puede aumentar indirectamente la presión arterial por formación de angiotensina II e inactivación de las bradicininas (vasodilatadoras). La angiotensina II es la principal hormona efectora del sistema.

Los mecanismos de control de la liberación de renina son principalmente tres: 1. Los barorreceptores de la arteriola aferente. La disminución de la presión de perfusión renal estimula la liberación de renina. 2. Los quimiorreceptores, situados en la mácula densa, que son sensibles a los cambios de composición del líquido intraluminal en ella. Parece que es el ion cloro, y no el sodio, el factor estimulador de la mácula densa. 3. Los receptores betadrenérgicos intrarrenales intervendrían en la respuesta al ortostatismo, al ejercicio físico, etc. Las catecolaminas circulantes también estimulan estos receptores beta. ⁽³⁻⁶⁾

Existe una serie de factores humorales, como los péptidos de bajo peso molecular (vasopresina, angiotensina II, péptidos natriuréticos auriculares, endotelina), que disminuyen la liberación de renina. La PGI_2 y la PGE_2 estimulan la liberación de renina y actúan como mediadores de tal liberación. Además, muchos de los estímulos que aumentan la liberación de renina aumentan también las prostaglandinas. La indometacina, un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, provoca también una disminución de la actividad renina plasmática, al igual que otras sustancias como la somatostatina, mineralcorticoides, fenobarbital y ciertos antihipertensivos (reserpina, metildopa, clonidina). Otras, en cambio, la incrementan: glucagón, estrógenos, glucocorticoides, ACTH, hormona paratiroidea, anestésicos, clorpromazina, cafeína, teofilina y muchos fármacos antihipertensivos (diuréticos, inhibidores del enzima conversor de la

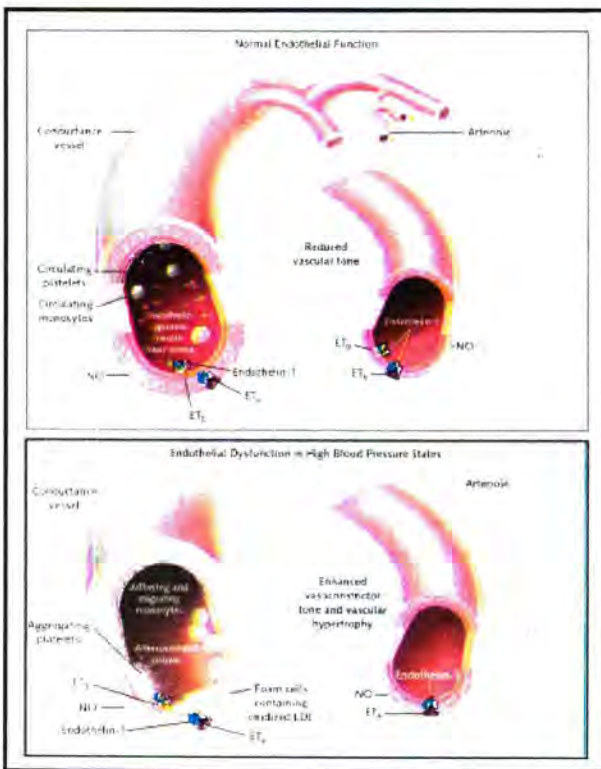
angiotensina, vasodilatadores, bloqueadores alfa adrenérgicos, espironolactona). También influyen las concentraciones plasmáticas de varios electrolitos. La administración de potasio y la hiperpotasemia inhiben la secreción de renina y bloquean, además, la respuesta a la depleción de sodio. Los efectos de la natremia sobre la liberación de la renina son escasos. La actividad de la renina plasmática desciende a medida que aumenta la edad.

Las principales acciones del sistema renina se cumplen a través de la angiotensina II generada. Ésta es un potente vasoconstrictor arteriolar que actúa directamente sobre receptores específicos AT₁. Su acción sobre los AT₂ (poco abundantes) es de reparación tisular y estimulación de prostaglandinas y óxido nítrico. Una dieta hiposódica disminuye el efecto presor de la angiotensina II. En cambio, en la glándula suprarrenal, la restricción sódica y la sobrecarga de potasio provocan un aumento del número de receptores, con la estimulación concomitante de la síntesis de aldosterona. Es precisamente esta modulación de la respuesta suprarrenal y vascular a la angiotensina II la que se encuentra alterada en el 30-50% de los pacientes con hipertensión esencial. Las concentraciones de renina en la hipertensión esencial siguen una curva de distribución continua, con un predominio de los valores bajos, a causa de una mayor proporción de pacientes de edad avanzada en la población hipertensa. La angiotensina II ejerce un papel primordial en la fisiología renal. El efecto predominante sobre la arteriola eferente es esencial para la autorregulación del filtrado glomerular. Además, ejerce sobre este órgano un efecto diverso: a pequeñas dosis produce retención de sodio y agua, con descenso del flujo plasmático renal; a grandes dosis, provoca un aumento de la excreción renal de sodio y agua. Es probable que esto se deba al efecto local (circulación renal) de la angiotensina II, en contraposición al efecto sistémico sobre la presión arterial. Por último, la angiotensina II (péptido que no cruza la barrera hematoencefálica) puede actuar sobre el área postrema (libre de dicha barrera), la cual está en íntima conexión con el hipotálamo, estimulando el centro de la sed y la secreción de ACTH y vasopresina, y aumentando el tono adrenérgico periférico. Además, la angiotensina II puede estimular las catecolaminas suprarrenales y aumentar la síntesis de prostaglandinas. Tiene también un efecto venoconstrictor y estimulador de la contractibilidad miocárdica, por lo que aumenta el gasto cardíaco.

Además del sistema renina-angiotensina circulante, otros sistemas hormonales pueden contribuir de forma primaria o secundaria en la hipertensión arterial. Las concentraciones plasmáticas de *vasopresina* son normales en la hipertensión esencial y, no obstante, en la hipertensión "maligna" se han hallado valores elevados de vasopresina. También pueden contribuir en el control de las resistencias periféricas todos los sistemas hormonales propios de la pared vascular: las *prostaglandinas* (PGI₂ y PGE₂) y el *sistema caliceína-cinina*, que producen vasodilatación, y la *renina tisular* (vascular, miocardio), que genera *in situ* angiotensina II y, por tanto, vasoconstricción. Parte de la acción de los inhibidores del enzima conversor podría ejercerse sobre este sistema. El endotelio vascular produce también otras sustancias vasodilatadoras (*óxido nítrico*) y vasoconstrictoras (*endotelina*) potentes que pueden modificar el tono de la fibra muscular lisa adyacente y cuyo papel en la patogenia de la hipertensión está todavía en discusión. La pared vascular también produce *adrenomedulina*, péptido con actividad vasodilatadora y antiproliferativa.

Si la presión de perfusión del lecho vascular aumenta, la resistencia vascular también lo hace (vasoconstricción) a fin de mantener constante el flujo sanguíneo, y viceversa. Es decir: cambios en la presión de perfusión no entrañan el correspondiente cambio en la perfusión tisular. Este fenómeno de autorregulación es muy importante en la circulación cerebral, coronaria y renal. Se ha atribuido a la autorregulación corporal uno de los mecanismos hipotéticos de patogenia de la hipertensión. Así, en los estados hipertensivos en los que existen retención hidrosalina y/o aumento del gasto cardíaco, se producirá hiperemia tisular con un aumento del flujo superior a las necesidades metabólicas, que determinará, como mecanismo protector, una vasoconstricción por autorregulación, con el consiguiente aumento de las resistencias periféricas. (3-6)

La remodelación vascular consiste en un reordenamiento de las fibras musculares lisas que se sitúan formando más capas sin modificar el diámetro externo del vaso, lo que determina un aumento del grosor de la pared y una reducción del calibre interno del vaso (aumento del cociente media/luz) con el consiguiente aumento de la resistencia vascular. Además, el vaso remodelado se convierte en un sistema presor multiplicador de cualquier mecanismo vasoconstrictor (*hiperreactividad vascular*). Ambos hechos contribuyen al aumento de las resistencias periféricas y a mantener la hipertensión. Sin embargo, el remodelado vascular no sólo es consecuencia de la hipertensión, sino que también puede deberse a un mecanismo trófico directo (efecto mitógeno) sobre el músculo liso arteriolar. Factores como la angiotensina II, la insulina, la hormona del crecimiento, las catecolaminas, los mineralcorticoides, la endotelina y factores de crecimiento derivados del endotelio, plaquetas y fibroblastos estimulan la proliferación de la fibra muscular lisa vascular en cultivos *in vitro*. (3-6)

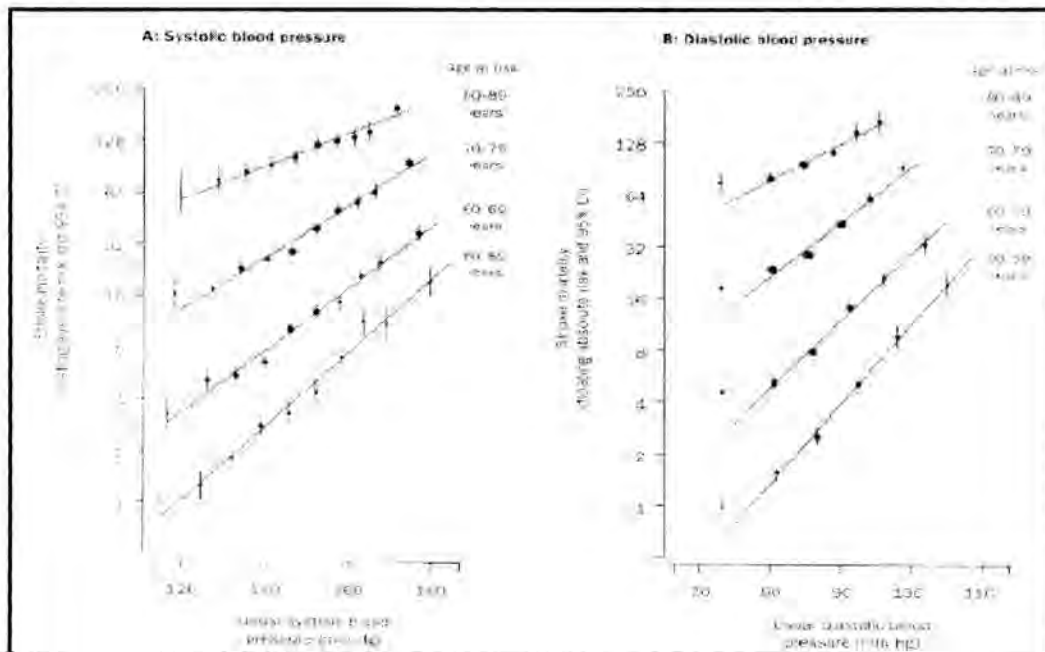


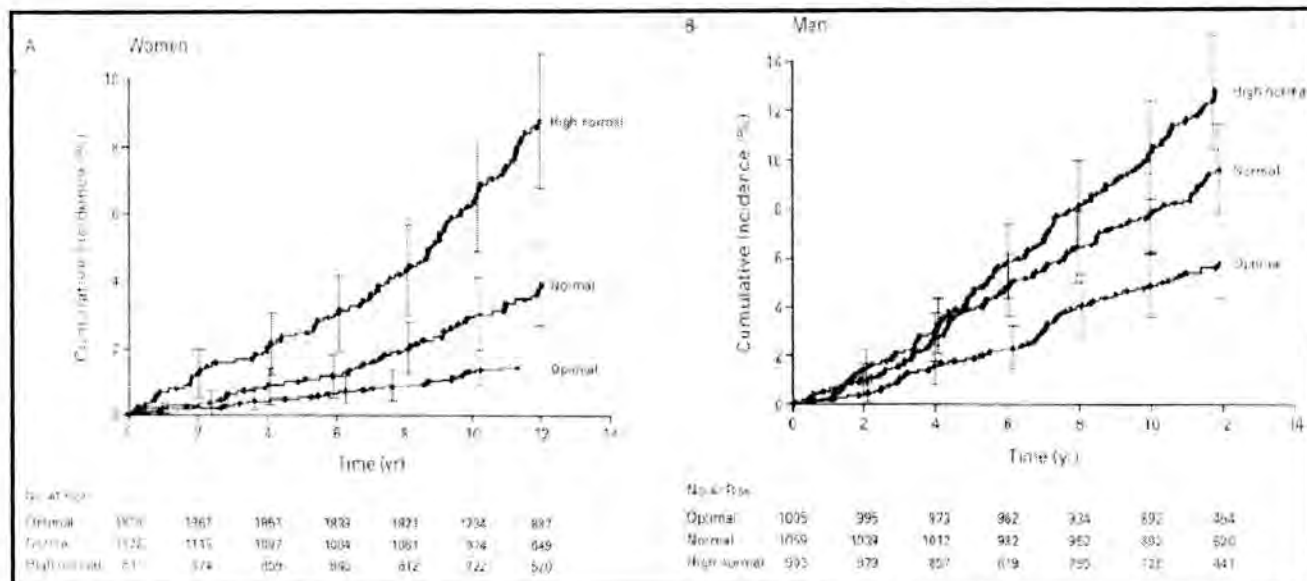
Hipertensión Arterial y Prehipertensión arterial.

En México la prevalencia de las Enfermedades Crónicas Esenciales del Adulto, entre ellas la Hipertensión arterial Sistémica (HAS) ha demostrado un crecimiento exponencial en las últimas dos décadas, llegando a superar la prevalencia de las enfermedades transmisibles en el adulto. Su impacto económico-social es demoledor para cualquier sistema de salud en el mundo. La tasa de valores de 140/90 mmHg o menos fue de 19.2%. Así, de acuerdo a la clasificación internacional, la distribución de niveles de presión fue de óptima en 2.7%; normal en 9.9%, y de normal-alta en 6.7%. El control subió de 14.6% en el año 2000 a 19.2% en el 2004.

Los eventos cardiovasculares asociados a la hipertensión arterial se presentan de la siguiente manera: Evento cerebrovascular (1.2%), Insuficiencia cardíaca (12.3%), Insuficiencia renal (25.2%) e Insuficiencia arterial periférica (14.7%).⁽⁷⁾

La mortalidad se incrementa progresiva y linealmente después de cifras de TAS > 115 y TAD > 75 mmHg.⁽⁸⁾





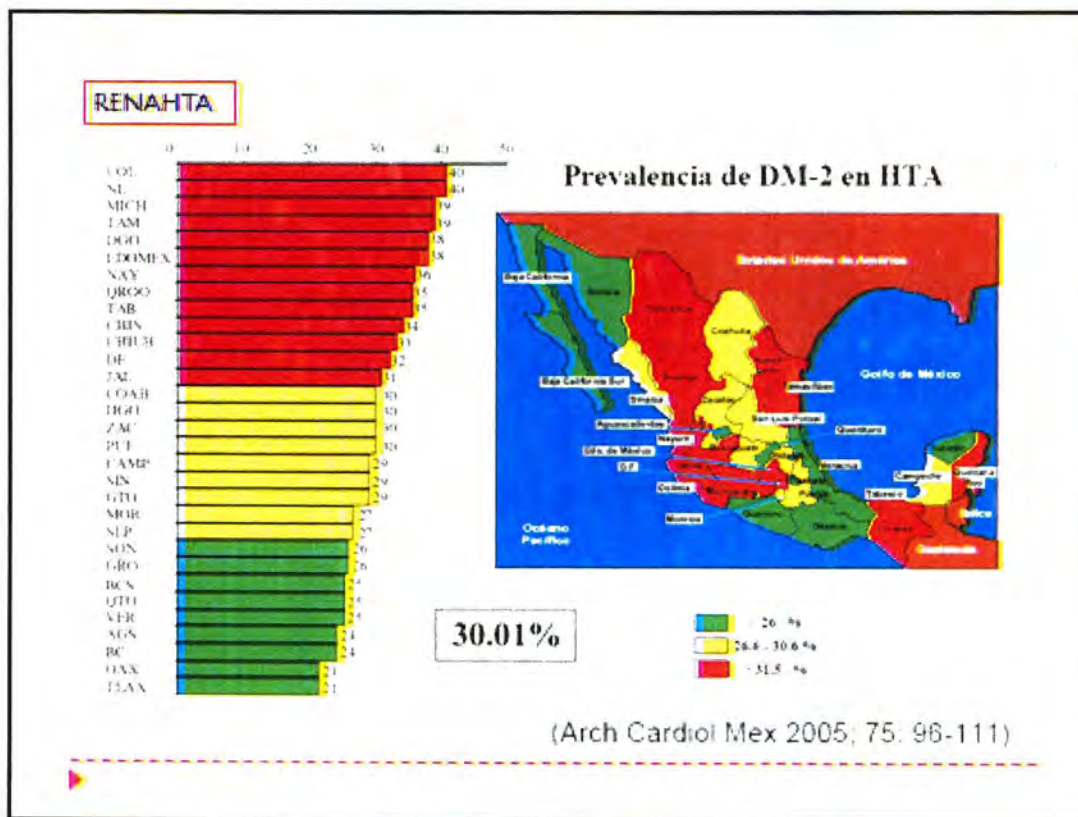
Por lo anterior en el último reporte (JNC7) ⁽⁹⁾ se reclasificó a la hipertensión arterial de la siguiente manera:

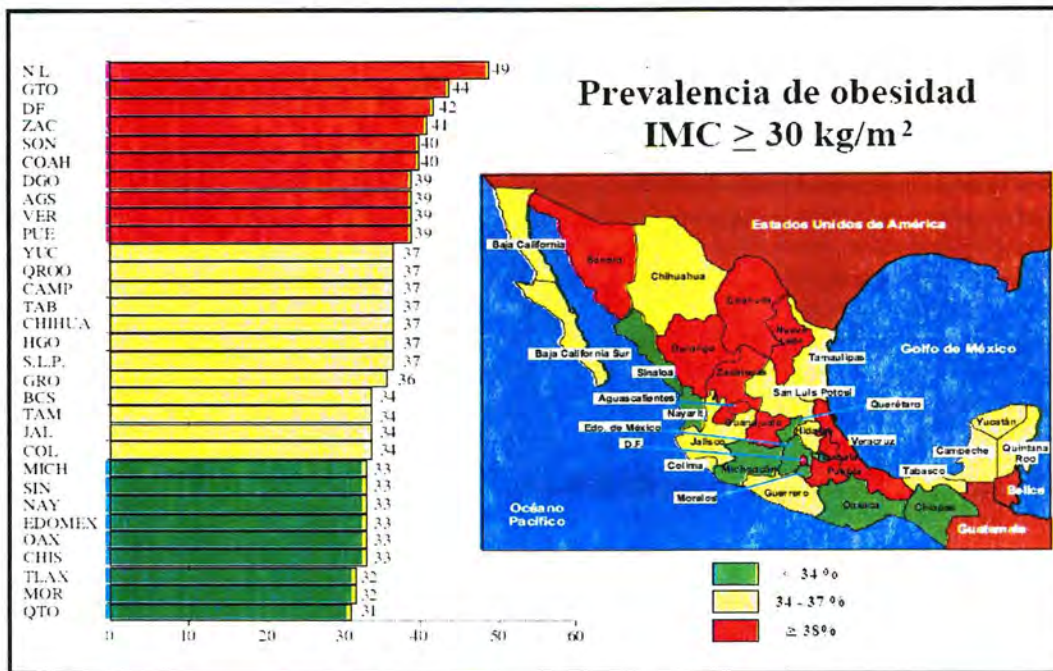
JNC 6 Category	SBP/DBP	JNC 7 Category
Optimal	< 120/80	Normal
Normal	120–129/80–84	Prehypertension
Borderline	130–139/85–89	Hypertension
Hypertension	> 140/90	Stage 1
Stage 1	140–159/90–99	Stage 2
Stage 2	160–179/100–109	
Stage 3	> 180/110	

Así mismo, en el JNC7 ⁽⁹⁾ se realizaron cambios en el abordaje terapéutico de la hipertensión arterial según el estadio como se aprecia en la siguiente tabla:

BP CLASSIFICATION	SBP* MMHG	DBP* MMHG	LIFESTYLE MODIFICATION	INITIAL DRUG THERAPY	
				WITHOUT COMPELLING INDICATION	WITH COMPELLING INDICATIONS (SEE TABLE 8)
NORMAL	<120	and <80	Encourage		
PREHYPERTENSION	120-139	or 80-89	Yes	No antihypertensive drug indicated.	Drug(s) for compelling indications.†
STAGE 1 HYPERTENSION	140-159	or 90-99	Yes	Thiazide-type diuretics for most. May consider ACEI, ARB, BB, CCB, or combination.	Drug(s) for the compelling indications.† Other antihypertensive drugs (diuretics, ACEI, ARB, BB, CCB) as needed.
STAGE 2 HYPERTENSION	≥160	or ≥100	Yes	Two-drug combination for most† (usually thiazide-type diuretic and ACEI or ARB or BB or CCB).	

Uno de los estudios epidemiológicos más importantes en nuestro país (RENAHTA) (7) en cuanto prevalencia, incidencia y enfermedades asociadas a la hipertensión arterial, así como datos estadísticos en cuanto al control de la hipertensión mostró los siguientes resultados:





Población con HTA no controlada en México (80.8%), RENAHTA

Población hipertensa con $\geq 140/90$ mmHg, N=10,554 (80.8%)

Edad (años)	GI	GII	GIII	N*
20-34	1,667 (73.8%)	74 (3.3%)	23 (1.0%)	2,260
35-54	2,885 (47.8%)	970 (16.1%)	168 (2.8%)	6,040
55 o más	2 (0.04%)	4,362 (91.5%)	403 (8.5%)	4,767
Total	4,554 (34.9%)	5,406 (41.4%)	594 (4.5%)	13,067

*N total del grupo de edad correspondiente

El estudio RENAHTA también se encontró que hubo una necesidad de hospitalización en el 54% de la población hipertensa, requirió de al menos una hospitalización (por lo menos 6 h) en un servicio de urgencias. El número de hospitalizaciones por año fue de 4.1 ± 3 y la tasa anual de muerte estimada fue de 1.15% en pacientes portadores de hipertensión arterial. (7)

En relación a que la mortalidad se incrementa progresiva y linealmente después de cifras de TAS>115 y TAD> 75mmHg, es decir en personas con Prehipertensión arterial es importante mencionar que la prevalencia de Prehipertension en EUA es de 31% ⁽¹⁰⁾ (Hombres: 39% y mujeres: 23%)

La Prehipertensión arterial se acompañada más de 1 factor de riesgo cardiovascular más probable como son la obesidad, hipercolesterolemia y Diabetes Mellitus tipo 2, con un riesgo relativo de 1.61. ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾

En el estudio Framingham Heart Study se encontró que el riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años para prehipertensos (personas con cifras arteriales de 130 a 139/85 a 89 mmHg) fue de 2.5 para mujeres y de 1.6 para los hombres. ⁽¹²⁾⁽¹³⁾ En otro estudio se encontró que en personas con prehipertensión arterial (desde cifras de 120 a 129/80 a 84 mmHg) el riesgo relativo para Infarto agudo del miocardio fue de 3.5, mientras que para Enfermedad arterial coronaria fue de 1.7. ⁽¹³⁾ En el estudio Women's Health Initiative study que incluyó a 60,785 mujeres postmenopáusicas con seguimiento a 7.7 años se encontró una aumento en el riesgo de muerte cardiovascular (HR 1.76, 95% CI 1.40 a 2.2), infarto cardiaco (1.93, 95% CI 1.49 a 2.50) e infarto cerebral (1.36, 95% CI 1.05 a 1.77). ⁽¹⁴⁾ Por otra parte, en el estudio NHANES III study se encontró un aumento en la incidencia de microalbuminuria en personas prehipertensas con un riesgo relativo de 2.1. ⁽¹⁵⁾

La progresión en personas prehipertensas a hipertensión arterial sostenida se incrementa con la edad de la siguiente manera: 10 % a los 30 años y 30 % a los 60 años. ⁽¹⁶⁾ El Framingham Heart Study mostró los siguientes resultados en relación a la progresión hacia la hipertensión arterial en relación a la edad: ⁽¹⁷⁾

	<65 a	>65 a
▶ <120/80 mmHg	5 %	16 %
▶ 120-129/80-84	18	26
▶ 130-139/85-89	37	50

ÁCIDO ÚRICO

Metabolismo y regulación del ácido úrico

El ácido úrico es el producto terminal del catabolismo de las purinas en el hombre, los primates, las aves y otras especies. Sin embargo, en muchos vertebrados el ácido úrico se degrada a alantoína por acción de la urato oxidasa. Los nucleótidos de purina, el monofosfato de adenosina (AMP) y el monofosfato de guanosina (GMP), son disociados inicialmente mediante la pérdida del grupo fosfato a través de la 5'-nucleotidasa. El AMP genera adenosina, la cual es desaminada a inosina por la adenosín desaminasa. La inosina se hidroliza por una nucleotidasa, produciendo hipoxantina y D-ribosa. La hipoxantina es oxidada a xantina y después a ácido úrico, por medio de la xantina oxidorreductasa. Generalmente, el último aceptor de electrones en esta compleja reacción es el oxígeno. Por otro lado, el GMP es hidrolizado por la 5'-nucleotidasa y de ello resulta la guanosina, que posteriormente se escinde en guanina y D-ribosa, mediante la nucleotidasa. La guanina es hidrolizada por la guanina desaminasa y se genera la xantina, la cual finalmente se oxida a ácido úrico, por medio de la xantina oxidorreductasa. La ruta de la degradación de ambas purinas converge cuando se degradan hasta convertirse en xantina. Así, el paso limitante en la formación de ácido úrico es la oxidación de la xantina que tiene lugar gracias a la enzima xantina oxidorreductasa.⁽¹⁸⁾

Xantina oxidorreductasa

Es una enzima muy versátil, que se halla distribuida en diversas especies (desde bacterias hasta el hombre) y en varios tejidos de los mamíferos. Puede encontrarse en dos formas alternativas: xantina deshidrogenasa y xantina oxidasa. Esta última es una fuente importante de radicales libres de oxígeno, ya que cataliza la reducción del oxígeno molecular (O₂), produciendo superóxido (O₂⁻) y peróxido de hidrógeno (H₂O₂). Se ha propuesto que en algunas situaciones la xantina oxidorreductasa tiene un papel importante en el daño oxidativo.

Propiedades químicas

La xantina oxidasa y la xantina deshidrogenasa son metaloflavoproteínas que representan formas alternativas del mismo gen. Su peso molecular es de 290 kDa, y están formadas por dos subunidades catalíticas idénticas e independientes. Cada una contiene un centro de molibdeno, dos centros ferrosulfurados y un dinucleótido de flavina y adenina. La xantina oxidorreductasa consiste en unos 1330 aminoácidos, y su secuencia es altamente homóloga entre las enzimas de la rata, el ratón y el hombre, con cerca del 90% de identidad.⁽¹⁸⁾

Conversión de xantina deshidrogenasa a xantina oxidasa

En los mamíferos, la enzima xantina oxidorreductasa existe intracelularmente como xantina deshidrogenasa, pero se convierte mediante modificaciones postraduccionales la xantina oxidasa.

Se ha descrito que la xantina deshidrogenasa se expresa constitutivamente in vivo, y la

conversión a xantina oxidasa en altas concentraciones se ha observado bajo ciertas condiciones fisiológicas y patológicas. Los principales inductores bioquímicos de este cambio son el aumento de la oxidación de los grupos sulfhidrilo o la proteólisis de la xantina deshidrogenasa. Esta última forma de conversión es inducida por tensiones parciales bajas de oxígeno tisular o en presencia de mediadores proinflamatorios, como la proteína C5 que interviene en la cascada del complemento, el factor de necrosis tumoral (TNF), el interferón gamma (IFN- γ) o las interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6). ⁽¹⁸⁾

Reacciones catalizadas por la xantina oxidoreductasa

Las dos isoformas de la xantina oxidoreductasa se hallan involucradas en el catabolismo de las purinas. La catálisis de esta enzima se puede separar en dos partes. La primera es la reacción por la cual dos electrones del sustrato son transferidos al grupo prostético molibdeno de la enzima (oxidación del sustrato, reducción de la enzima), donde tiene lugar la formación del ácido úrico. En la segunda parte, los electrones pasan al dinucleósido de flavina y adenina y desde ahí al aceptor final (NAD⁺ en la xantina deshidrogenasa y oxígeno en la xantina oxidasa), produciéndose la forma reducida del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) o superóxido (reducción del sustrato, oxidación de la enzima). La reacción se inicia por el ataque nucleofílico del componente de molibdeno de la enzima sobre el sustrato. La xantina oxidasa produce peróxido de hidrógeno o superóxido, dependiendo del grado de reducción de la enzima, mientras que la xantina deshidrogenasa produce NADH o NADH₂ (otra forma reducida del dinucleótido de nicotinamida y adenina). La xantina oxidoreductasa también puede aceptar electrones de la NADH, actuando como una NADH oxidasa. Esta actividad genera superóxido, depende solamente del sitio del dinucleótido de flavina y adenina de la enzima y no se ve afectada por los inhibidores del cofactor molibdeno, como el alopurinol, aunque puede ser bloqueada con difenileneiodonio.

Aunque la xantina deshidrogenasa tiene mayor capacidad para reducir la NAD⁺, se ha constatado que en ausencia de este nucleótido, o cuando aumenta la relación NADH/NAD⁺, la enzima puede admitir oxígeno molecular como último aceptor de electrones, con la consecuente producción de radicales libres de oxígeno.

En condiciones de isquemia, el hígado y otros tejidos pueden liberar xantina oxidasa a la sangre. Se ha descrito que la enzima libre se une a la membrana del endotelio manteniendo sus propiedades catalíticas, y posteriormente es incorporada a la célula por la vía de la endocitosis.

Los estudios realizados acerca de la xantina oxidoreductasa en los últimos diez años se han enfocado más a su función como generadora de radicales libres de oxígeno. Sin embargo, el papel de la síntesis de ácido úrico y sus efectos aún no se han investigado a fondo. ⁽¹⁸⁾

Pérdida de la urato oxidasa en los homínidos y los primates superiores

El origen de esta enzima es muy antiguo en la escala evolutiva; se encuentra presente en los organismos procariotas y eucariotas. Se cree que desempeña una función muy importante, debido a su papel en el catabolismo de las purinas, y por ello se ha preservado a lo largo de la evolución. Sin embargo, en distintas especies animales no relacionadas evolutivamente, diversos mecanismos de selección han ocasionado la pérdida de la función de esta enzima. Por

tal motivo, sus concentraciones de ácido úrico en sangre son mayores, lo cual indica que la hiperuricemia tiene una ventaja adaptativa en estas especies. Por otro lado, el papel que desempeña la urato oxidasa parece ser de vital importancia en las especies en las cuales éste se ha mantenido. Así, los ratones nulos para el gen de la urato oxidasa (Uox) presentan hiperuricemia grave, daño renal y su supervivencia disminuye en más del 50% a las cuatro semanas de edad.

Se ha propuesto que una de las ventajas adaptativas del aumento del ácido úrico sérico es que actúa como un antioxidante eficaz, previniendo así el daño tisular por estrés oxidativo. De ello se desprende que las concentraciones elevadas de este metabolito podrían estar relacionados con una mayor longevidad, como se observa en las aves y el hombre. Basándose en estudios epidemiológicos que han hallado una correlación entre los títulos de ácido úrico en la sangre y los de presión arterial, así como en el hecho de que la hiperuricemia es un factor predictivo para el desarrollo de hipertensión en el hombre, recientemente se ha sugerido que la inducción de hiperuricemia durante la evolución de los homínidos podría haber tenido otra ventaja adaptativa: el mantenimiento de la presión arterial dentro de unas concentraciones adecuadas en el contexto de una dieta hiposódica durante el mioceno, época en que surgieron las mutaciones que impidieron la expresión del gen Uox.

Investigaciones recientes han señalado que la pérdida de la función de la urato oxidasa en los homínidos fue gradual. Primero surgieron mutaciones en el promotor que disminuyeron su tasa de síntesis, y posteriormente se produjeron otras mutaciones en el marco de lectura de la secuencia del gen, inactivándola por completo. La pérdida de la urato oxidasa en el hombre da como resultado concentraciones de ácido úrico en sangre diez veces mayores que las de otros mamíferos. A pesar de las ventajas evolutivas que trajo el silenciamiento del gen Uox, el incremento del ácido úrico facilita la formación de cristales de urato y su precipitación. Una forma de contrarrestar esta desventaja fue la inactivación parcial del gen de la xantina oxidorreductasa (Xor). Así, en el hombre la actividad de esta enzima es 100 veces menor que en otras especies, como el ratón, la rata y los bovinos. En términos teleológicos, el metabolismo de las purinas en el hombre encontró la forma de evitar la acumulación de ácido úrico mediante la coevolución de un mecanismo que disminuye su tasa de síntesis. ⁽¹⁸⁾

Regulación de la concentración sérica de ácido úrico en el hombre

La concentración sérica de ácido úrico representa el equilibrio entre la generación y la excreción, lo cual puede variar considerablemente dependiendo de la dieta y otros factores. La síntesis de ácido úrico aumenta como resultado de la elevada ingesta de proteínas, el consumo de alcohol, la alta tasa de recambio celular (enfermedad mieloproliferativa), o bien por defectos enzimáticos (incremento del fosfoinositol pirofosfato sintetasa o disminución de la hipoxantina guanina fosforibosil transferasa). Sin embargo, en condiciones normales, el riñón regula la concentración de ácido úrico en la sangre. De hecho, el hombre tiene un eficaz sistema de reabsorción renal del urato.

Ciclo renal del urato

El ácido úrico es una trioxipurina en la que sólo el hidroxilo ubicado en el carbono 8 se encuentra disociado al pH fisiológico. En el plasma, el 98% del ácido úrico se presenta como urato de sodio y está libre, ya que menos del 5% se une a las proteínas plasmáticas. El urato se filtra libremente en el glomérulo y entra al túbulo proximal a una concentración semejante a la del plasma. Debido que tanto el ácido úrico como el urato son hidrofílicos, necesitan mecanismos moleculares que faciliten su entrada a las células.

Los transportadores de urato se localizan en el túbulo proximal. En el hombre, el urato se reabsorbe de forma abundante, lo cual produce una excreción de aproximadamente el 10% de la carga filtrada. Diversos estudios experimentales han demostrado que el urato se transporta bidireccionalmente, predominando la reabsorción en la rata y el perro, y la secreción en el cerdo y el conejo. En cambio, las regiones distales de la nefrona son impermeables a éste. ⁽¹⁸⁾

Durante muchos años el ciclo renal del urato en los humanos se explicó utilizando el modelo de cuatro componentes, el cual incluía la filtración libre por el glomérulo, la reabsorción casi completa del urato filtrado, la secreción y la reabsorción posterior a la secreción. Este modelo establecía que la mayoría del urato excretado procedía de la secreción, basándose en los estudios que se habían realizado con la administración de pirazinamida (un inhibidor de la secreción). Esta sustancia in vivo resulta en la excreción de tan sólo el 1 % a 2% de la carga filtrada. Sin embargo, el modelo es válido únicamente si la pirazinamida en efecto inhibe la secreción de urato, lo cual no se ha demostrado. Algunos animales que eliminan urato por secreción neta, como el cerdo, el pollo y el conejo, no responden a dicho fármaco. Asimismo, los experimentos que han realizado Guggino y cols. y Roch-Ramel y cols., utilizando vesículas del borde en cepillo del túbulo proximal renal, sugieren que el metabolito de la pirazinamida, el pirazinoato, estimula la reabsorción de urato.

Recientemente, Enomoto y cols. identificaron un intercambiador de urato y aniones perteneciente a la familia de los aniones orgánicos, Éste se expresa exclusivamente en el borde apical de las células epiteliales del túbulo proximal, y fue denominado URAT-1. Por ello, los autores sugieren que dicho transportador constituye la vía para la reabsorción del urato desde el lumen tubular.

Se observó que el lactato, la pirazinamida y el nicotinato estimulan eficazmente la incorporación de urato, de lo cual se dedujo que los principales contraaniones que se intercambian con éste son los orgánicos, a excepción del paraaminohipurato. El URAT-1 tiene un mecanismo bidireccional, según se observó en estudios con ovocitos de *Xenopus leavis*. Cuando los contraaniones se cargan intracelularmente se promueve la captación de urato, mientras que si se colocan fuera de la célula se estimula su salida. Así, para que una sustancia sea uricosúrica tiene que actuar desde el lado luminal, mientras que la misma puede ejercer un efecto antiuricosúrico si se encuentra en el espacio intracelular.

Existe la teoría de que el urato entra a las células tubulares desde el lumen del túbulo proximal en intercambio con los aniones intracelulares, que salen a favor de su gradiente electroquímico a través del URAT-1. Los aniones, como el lactato, el β -hidroxibutirato y el acetoacetato, se reciclan desde el lumen mediante su cotransporte con sodio, su síntesis intracelular o su captación basolateral a través de los transportadores de aniones orgánicos, los cuales suministran un gradiente constante de aniones para promover el transporte de urato hacia el interior de las células. Una vez reabsorbido, el urato pasa hacia los capilares peritubulares, favorecido por el gradiente electroquímico, mediante el canal de urato electrogénico y los transportadores de aniones orgánicos, localizados en el lado basolateral de las células del túbulo proximal.

El canal de urato electrogénico se clonó recientemente y se observó que se expresa en diversos tipos celulares. Pertenece a la familia de las galectinas y en cuanto a su estructura es muy semejante a la urato oxidasa, por lo cual se bloquea con inhibidores de dicha enzima. Este canal es bidireccional y permite la entrada de urato al espacio intracelular de las células donde se expresa. Se ha descrito que, debido a la electronegatividad en el interior de la célula y a la carga negativa que tiene el urato, el papel funcional del canal es la secreción del urato. Hasta la fecha se ha detectado la presencia de este canal en diversos tipos celulares en cultivo, y en todos ellos existe una actividad inicial que se estimula cuando las células son despolarizadas con potasio.

A la luz de estos experimentos, se ha descartado el modelo de cuatro componentes en los humanos, ya que el elemento de secreción participa de forma limitada en la excreción del urato.

Existen pruebas de que la capacidad del riñón humano para reabsorber urato es enorme. Así, cuando en los humanos normales la carga filtrada de urato se duplica, la reabsorción también pasa a ser el doble, aunque sin llegar a saturarse. Asimismo la administración de dosis terapéuticas de fármacos uricosúricos sólo inhibe parcialmente la reabsorción, y aún se reabsorbe el 40% a 50% de la carga filtrada. El aumento en la reabsorción de urato también puede explicarse por las fuerzas físicas que existen en los capilares peritubulares, favoreciendo la reabsorción de agua y solutos. En condiciones de aumento de la fracción de filtración, se ultrafiltra un porcentaje más elevado del flujo sanguíneo renal, lo cual da como resultado una presión hidrostática menor y un incremento de la presión oncótica en la arteriola eferente. Estos efectos facilitan que se produzca una mayor reabsorción proximal de agua y solutos.

La disminución de la filtración glomerular también aumenta la reabsorción del urato, debido a que se incrementa el transporte tubular de sodio y secundariamente el de urato. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal la excreción gastrointestinal es mayor, lo cual compensa parcialmente este aumento. ⁽¹⁸⁾

Asociación entre el ácido úrico, la hipertensión y el daño cardiovascular y renal .

En diversos estudios epidemiológicos se ha observado que la hiperuricemia predice el desarrollo de hipertensión. ⁽¹⁸⁾ Del 25% al 40% de los hipertensos no tratados cursan con elevación del ácido úrico, y esta proporción aumenta al 50% en los pacientes con hipertensión que reciben diuréticos. La hiperuricemia es común en ciertos tipos de hipertensión: el 70% en la hipertensión maligna, más del 70% en la hipertensión por

ciclosporina y el 100% en los casos de preeclampsia. También se ha demostrado de forma consistente que la hiperuricemia es un factor independiente de riesgo cardiovascular en este tipo de pacientes. ⁽¹⁸⁻²³⁾

Por otra parte, se ha hecho un hallazgo interesante: la inhibición de la síntesis de ácido úrico con oxipurinol disminuyó la presión arterial media en ratas espontáneamente hipertensas. Estos mismos autores comunicaron un aumento significativo del ácido úrico sérico en animales hipertensos, sin que se modificara la actividad de la xantina oxidasa. Tal descubrimiento sugiere una reducción en la excreción renal de ácido úrico. Otro grupo constató en la misma cepa de ratas que la inhibición de la xantina oxidasa mediante la administración de tungsteno en la dieta durante dos semanas disminuyó la presión arterial y el tono arteriolar. La inhibición de la xantina oxidasa no afectó estos parámetros en los controles normales. ⁽¹⁸⁻²³⁾

El incremento del ácido úrico se asocia con enfermedad cardiovascular, y en casi todos los estudios se ha relacionado con un mayor riesgo de episodios cardiovasculares y mortalidad por causa cardiovascular, especialmente en mujeres postmenopáusicas. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el ácido úrico aumentado sugiere que tienen más probabilidad de sufrir un accidente vascular cerebral y arteriosclerosis coronaria y carotídea. Sin embargo, los resultados son controvertidos en cuanto al riesgo cardiovascular en la población general. Estudios como el NHANES I (National Health and Examination Survey) han constatado que el ácido úrico es un factor de riesgo independiente; en cambio, en el estudio de Framingham no se confirmó este hecho.

Por otra parte, la hiperuricemia se ha asociado con el daño renal progresivo. Antes de la introducción de fármacos que disminuyen el ácido úrico en la sangre, del 10% al 25% de los pacientes con gota desarrollaban enfermedad renal terminal, en el 30% a 60% descendía la tasa de filtración glomerular, y hasta en un 75% a 99% de los casos se observaban cambios histológicos renales en las autopsias: fibrosis tubulointersticial, arteriosclerosis y glomerulosclerosis, ocasionalmente acompañados de cúmulos de cristales de urato en el intersticio medular. Se ha descrito que la concentración sérica de ácido úrico es un factor independiente y predictivo de progresión de la nefropatía por inmunoglobulina A (IgA). Finalmente, se ha descubierto un síndrome familiar de hiperuricemia y daño renal sin depósito de cristales de urato, caracterizado por una reducción de la excreción fraccional de urato, hipertensión y gota. La nefrotoxicidad por ciclosporina se acompaña siempre de hiperuricemia. ⁽¹⁸⁻²³⁾

Recientemente, Iseki y cols han estudiado la participación del aumento de ácido úrico sérico en el daño renal en una población de más de 6000 sujetos normales. Estos autores demostraron que concentraciones de ácido úrico superiores a 8 mg/dl indican que existe riesgo de "desarrollo de lesión renal en dos años de 2,5 veces en los hombres y 10 veces en las mujeres, respecto a personas que registran títulos por debajo de 5 mg/dl. Dicho riesgo fue independiente de otros factores, como la edad, el sexo, el tabaquismo, etc. Finalmente, según los datos de este estudio la hiperuricemia representó un riesgo mayor que la proteinuria para la pérdida de función renal.

Debido a que la hiperuricemia contribuye al deterioro de la función renal asociado al daño vascular hipertensivo, Messerli y cols. estudiaron sujetos normotensos y pacientes tanto con presión arterial limitrofe como con hipertensión esencial establecida.

Posteriormente cada grupo fue subclasificado según sus concentraciones de ácido úrico sérico: normotensos <6 mg/dl; limitrofes >6 mg/dl; hipertensos con ácido úrico bajo <6 mg/dl; hipertensos con ácido úrico normal de 6 a 9 mg/dl, e hipertensos con ácido úrico elevado entre 9 y 12 mg/dl. Las concentraciones más altas de ácido úrico se asociaron con mayor resistencia vascular renal y con una disminución importante del flujo sanguíneo renal, sobre todo en los hipertensos. Además, estos autores hallaron una correlación negativa entre los títulos de ácido úrico y la resistencia vascular. Tales resultados indican que la hiperuricemia moderada asintomática se asocia con una disminución del flujo sanguíneo renal y un aumento de las resistencias vasculares renales, así como la alta frecuencia de hiperuricemia en hipertensos esenciales probablemente refleja una enfermedad vascular renal. ⁽¹⁸⁻²³⁾

En un estudio prospectivo realizado en 49,413 hombres entre la población general (edad de 25 a 60 años), se constató que la hiperuricemia (>8,5 mg/dl) aumenta significativamente el riesgo relativo de muerte por infarto del miocardio, así como por una enfermedad coronaria, hepática o renal. Este riesgo siguió siendo significativo cuando se ajustó según la edad, el colesterol sérico, el consumo de alcohol, el tabaquismo, la existencia de gota, el índice de masa corporal, la glucosa en sangre, la presión arterial y la historia de enfermedad cardiovascular. Los autores concluyen que la hiperuricemia tiene una fuerte asociación con el riesgo relativo de muerte en todas las causas estudiadas y señala al incremento de ácido úrico sérico como un factor de riesgo que reduce la esperanza de vida.

Debido a que los grupos con predisposición a daño cardiovascular y renal generalmente cursan con hiperuricemia, se ha cuestionado la importancia del ácido úrico como factor etiológico. Por ejemplo, en los hombres y en las mujeres postmenopáusicas ésta podría explicarse por la falta del efecto uricosúrico de los estrógenos. La disminución de filtración glomerular sería causa de hiperuricemia en los nefrópatas y los ancianos. La ciclosporina aumenta la concentración de ácido úrico por descenso de la filtración glomerular e incremento de la reabsorción tubular. La resistencia a la insulina y la obesidad generan β -hidroxibutirato, que estimula la reabsorción de urato a través del intercambiador de aniones. En personas tratadas con diuréticos, la hiperuricemia se produce por aumento de la reabsorción proximal de sodio y ácido úrico, debido a la contracción del volumen. En los pacientes con hipertensión arterial, la vasoconstricción renal y la mayor reabsorción tubular hacen subir el ácido úrico. Posteriormente la enfermedad microvascular y la isquemia causan hipoxia tisular, lo cual genera más lactato, y el resultado de todo ello es la reabsorción de urato. Asimismo, en esta enfermedad se da una mayor degradación del trifosfato de adenosina a adenina y xantina. La elevada disponibilidad de sustrato induce una sobreexpresión de la xantina oxidasa, y como consecuencia aumenta la generación de ácido úrico y radicales libres de oxígeno. El incremento de la síntesis de ácido úrico en la isquemia puede explicar la elevada frecuencia de hiperuricemia en la preeclampsia y la hipertensión maligna.

Sin embargo, el hecho de que varios estudios no encuentren que la hiperuricemia es un factor de riesgo independiente no elimina la posibilidad de que el ácido úrico tenga un papel patogénico. Después de todo, si dos factores de riesgo cardiovascular están causalmente unidos, no se espera que sean independientes uno del otro. ⁽¹⁸⁻²³⁾

Mecanismos potenciales del ácido úrico para causar lesión cardiovascular y renal

Una de las razones por las que se tiende a descartar al ácido úrico como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular es que no se ha identificado un mecanismo patogénico asociado capaz de causar lesión vascular o renal. Si bien el depósito de cristales de ácido úrico produce inflamación y puede inducir activación plaquetaria, en las lesiones vasculares esto sólo se observa de manera ocasional. Por el contrario, en la nefropatía gotosa con frecuencia se hallan este tipo de cristales, aunque su depósito es focal y difícilmente explica el daño intersticial difuso característico.

Por otra parte, se ha señalado que el ácido úrico es un marcador indirecto de la producción de radicales libres de oxígeno, y que éstos podrían ser los causantes del aumento de riesgo de lesión tisular. Sin embargo, en el riñón la participación de la xantina oxidasa es limitada, y la generación de radicales libres de oxígeno es mediada principalmente por la NADH/NADPH oxidasa.

En conclusión, aunque no se ha descrito un mecanismo fisiopatológico que explique una relación causal entre la hiperuricemia y la enfermedad cardiovascular y renal, no se puede descartar su participación, ya que en varios estudios se constató que es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, especialmente como factor predictivo de hipertensión. (18-23)

Hiperuricemia experimental

Recientemente Mazzali y cols. indujeron hiperuricemia leve en ratas administrando una dieta moderadamente hiposódica suplementada con ácido oxónico al 2%. Esto produce un aumento de 1,5 a 2 veces la concentración sérica de ácido úrico, y después de cuatro semanas causa hipertensión arterial (143 ± 6 frente a 127 ± 2 mmHg con ácido oxónico, frente a los controles; $p < 0,05$), lo cual se correlaciona con el grado de hiperuricemia ($r = 0,75$; $p < 0,01$).

El efecto hipertensivo del ácido úrico resultó ser específico, ya que la administración simultánea de alopurinol (un inhibidor de la xantina oxidasa) o benzydaron (un agente uricosúrico) previno la hipertensión.

A pesar de que la excreción urinaria de urato aumentó al doble, no se encontraron cristales de urato intrarrenales (tinción de Galantha negativa). Sin embargo, los estudios con inmunohistoquímica mostraron fibrosis intersticial en banda con depósito de colágeno tipo III, acumulación de macrófagos y expresión de osteopontina (un marcador de daño tubular). La administración de alopurinol desde el inicio de la dieta previno el desarrollo de estos cambios fibróticos.

La fibrosis en banda es característica del daño renal por isquemia, lo cual sugiere que la hiperuricemia podría inducir vasoconstricción renal, como ya se ha observado en ciertos pacientes. El desarrollo de una lesión de tipo isquémico implica la participación de factores vasoactivos. De acuerdo con esto, se halló sobreexpresión de renina en el aparato yuxtaglomerular asociada a la hiperuricemia, y ambos parámetros corrieron positivamente. Asimismo se constató una disminución de la sintasa de óxido nítrico neuronal o tipo 1 (NOS-1). De tales hallazgos se desprende que la angiotensina II y el óxido nítrico participan en la hipertensión por hiperuricemia.

La regulación de renina en la mácula densa depende de la expresión de NOS-1 y ciclooxigenasa 2 (COX-2). La disminución del flujo tubular o la dieta baja en sal disminuye la llegada de cloruro a la mácula densa, lo que estimula la expresión de COX-2, aumentando la síntesis de prostaglandinas y secundariamente de renina. En las ratas tratadas con ácido oxónico se incrementó la expresión de COX-2 en la mácula densa, lo cual sugiere que el ácido úrico tiene un efecto directo sobre la expresión de COX-2 y, como consecuencia, en la síntesis de renina y angiotensina II. En este sentido, Wang y cols. constataron en un modelo de hipertensión renovascular que la inhibición específica de COX-2 redujo el contenido de renina en la mácula densa y parcialmente la hipertensión arterial. Asimismo, se ha descrito que la angiotensina II inhibe la expresión de NOS-1, lo cual podría explicar la disminución de dicha isoforma en los animales hiperuricémicos. ⁽¹⁸⁻²³⁾

Por otra parte, además de los cambios histológicos antes descritos, la hiperuricemia por ácido oxónico se asoció con una lesión de la arteriola aferente, caracterizada por una proliferación de las células del músculo liso vascular. El engrosamiento arteriolar se correlacionó con las concentraciones séricas de ácido úrico ($r=0,7$; $p<0,05$) y el tratamiento con alopurinol o benzydaronona previno esta lesión vascular.

La lesión vascular resultó ser independiente del aumento de presión arterial, ya que el control de ésta con diuréticos no evitó el desarrollo de dicha lesión. Tal hecho sugiere que el ácido úrico puede actuar directamente sobre las células del músculo liso vascular. Al respecto, Rao y cols. hallaron en células de músculo liso vascular en cultivo que el ácido úrico incrementa su proliferación mediante un mecanismo que incluye la sobreexpresión de la cadena A del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-A). Por otro lado, en cultivo primario de células de músculo liso de aorta de rata se ha observado que éstas expresan el intercambiador de aniones orgánicos, lo cual permite la entrada de ácido úrico en ellas. Mazzali y cols. confirmaron que el urato incrementa el RNA mensajero de las cadenas A y C, así como del receptor del PDGF, y la expresión mayor de estos factores de crecimiento se previno con un inhibidor específico de la COX-2. Se constató que el mecanismo por el cual el ácido úrico induce la proliferación de las células del músculo liso vascular se relaciona con la activación de las cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK) 1 Y 2, incluidas dentro de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK). ⁽¹⁸⁻²³⁾

Además, se demostró que el ácido úrico aumenta la síntesis y la secreción de la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) en las células del músculo liso vascular tanto in vitro como in vivo, lo cual sugiere la participación del ácido úrico en la respuesta al estímulo inflamatorio de estas células.

Los resultados de estos estudios sugirieron que la hiperuricemia podría contribuir al daño renal progresivo. A fin de examinar el efecto del aumento moderado del ácido úrico sérico en la enfermedad renal, Kang y cols. estudiaron ratas con ablación de la masa renal mediante la resección de los polos, y se les administró ácido oxónico en la dieta durante seis semanas. La hiperuricemia acentuó la arteriopatía de los vasos preglomerulares y el daño renal. La inhibición del incremento de ácido úrico con alopurinol previno la aceleración de la lesión. ⁽¹⁸⁻²³⁾

Arteriopatía preglomerular y daño renal

La mayoría de las nefropatías crónicas se caracterizan por ser progresivas. Existe la teoría de

que uno de los mecanismos principales del daño renal es el aumento de la presión glomerular, lo cual, a largo plazo, produce un daño sobre las células endoteliales y epiteliales, inflamación, expansión mesangial y glomerulosclerosis. Muchos estudios han demostrado que la hipertensión y la proteinuria desempeñan un papel importante en la progresión del daño renal, y las terapias que disminuyen estos parámetros son eficaces para retardar la progresión, especialmente los fármacos que interfieren con el sistema renina-angiotensina.

En estudios experimentales, el modelo de glomerulosclerosis focal y segmentaria producido experimentalmente mediante la reducción extensa de la masa renal induce alteraciones funcionales en las nefronas remanentes, como hiperfiltración e hipertensión glomerular, en un intento de preservar la función renal, pero a largo plazo el resultado es el desarrollo de glomerulosclerosis. El incremento de la presión glomerular genera una mayor permeabilidad glomerular a las proteínas plasmáticas, las cuales se filtran en cantidades excesivas hacia el lumen tubular. El proceso secundario de reabsorción de las proteínas filtradas puede iniciar el daño tubulointersticial mediante la activación de factores proinflamatorios y profibróticos, que dan como resultado la infiltración de células inflamatorias, isquemia tubular, estrés oxidativo y transdiferenciación del epitelio de las células tubulares. El resultado de estos efectos es la fibrosis tubulointersticial.

A pesar de que las alteraciones hemodinámicas glomerulares causan glomerulosclerosis, se ha demostrado que la lesión tubulointersticial correlaciona mejor con el deterioro de la función renal. De hecho, algunas circunstancias que conducen a la vasoconstricción renal, como la nefrotoxicidad por ciclosporina o la infusión de angiotensina, pueden producir daño por isquemia, estrés oxidativo, inflamación y, en última instancia, lesión tubulointersticial.

De estas pruebas puede deducirse que las alteraciones en la función o en la estructura de los vasos preglomerulares y postglomerulares contribuirían al daño renal por isquemia o por elevación de la presión intraglomerular, o bien es posible que coexistan ambos procesos.⁽¹⁸⁻²³⁾

Diversos autores han observado en ratas con nefrectomía 5/6 que los vasos preglomerulares no responden adecuadamente a la hipertensión sistémica. Esto permite una mayor transmisión de la presión al capilar glomerular, lo cual se traduce en hipertensión glomerular. Otras alteraciones funcionales bien caracterizadas en las nefronas remanentes de estos animales son el aumento del flujo plasmático y la hiperfiltración. Otros resultados sugieren que la supresión de la inflamación mejoró la capacidad funcional de los vasos preglomerulares.

El daño vascular de la arteriola aferente también se asocia con daño tubulointersticial. De hecho, uno de los principales mediadores de este daño es la isquemia. Franco y cols estudiaron ratas a las que se administró angiotensina II mediante bombas miniosmóticas durante dos semanas. Esta maniobra produjo hipertensión arterial y glomerular asociadas, con vasoconstricción preglomerular y postglomerular, caracterizada por una disminución de la filtración y el flujo plasmático glomerulares. Además, la infusión de angiotensina II causó lesión vascular de la arteriola aferente, indicada por hipertrofia de la media.

La suspensión de la angiotensina II después de dos semanas restableció la presión sistémica dentro de los valores normales. Sin embargo, la exposición posterior de estos animales a una dieta alta en sal durante cinco semanas produjo hipertensión sensible a la sal y daño tubulointersticial, que se asoció con lesión de la arteriola aferente y la

vasoconstricción cortical persistente debida al incremento de las resistencias preglomerulares y postglomerulares. Tales resultados sugieren que la vasoconstricción inducida por la lesión de la arteriola aferente fue, al menos parcialmente, causante del daño tubulointersticial subsiguiente y el desarrollo de hipertensión sensible a la sal. ⁽¹⁸⁻²³⁾

La asociación entre la arteriopatía de los vasos preglomerulares y el daño renal se ha demostrado en otros casos, como las ratas de la cepa Fawn-Hooded, un modelo de daño renal crónico espontáneo con desarrollo temprano de hipertensión sistémica y glomerular. El aumento del flujo sanguíneo, la hiperfiltración y la hipertensión glomerular preceden el daño estructural. Además, se ha constatado que estos animales desarrollan arteriopatía de los vasos preglomerulares, caracterizada por hipertrofia de la media y degeneración de los miocitos. El grado de presión glomerular se correlacionó significativamente con el grado de presión sistémica, lo cual indicó que en estos animales el mecanismo para mantener la constancia de la presión intraglomerular es menos eficaz, exponiendo los capilares glomerulares directamente a las variaciones de la presión sistémica. ⁽¹⁸⁻²³⁾

Las pruebas indican que la lesión de los vasos preglomerulares puede permitir una mayor transmisión de la presión sistémica, induciendo hipertensión glomerular. Al progresar la lesión vascular, la hipertrofia y la expansión de la matriz extracelular de la pared pueden reducir el lumen de los vasos lo cual causa una caída del flujo sanguíneo e isquemia renal. Este proceso se prolonga así mismo, ya que la isquemia promueve inflamación y fibrosis, mientras que la pérdida de capilares glomerulares y peritubulares inducidos por la fibrosis agrava la isquemia. ⁽¹⁸⁻²³⁾

Asociación entre el ácido úrico la hipertensión arterial.

En diversos estudios epidemiológicos se ha observado que la hiperuricemia predice el desarrollo de hipertensión. ⁽²⁴⁾ La asociación de los niveles de ácido úrico e hipertensión e ha observado con valores de AU > 5.2 – 5.5 mg/dl. ⁽²⁵⁾

Además, numerosos estudios ⁽²⁶⁾ como los que se muestran en la siguiente tabla, han reportado que la hiperuricemia conlleva un riesgo relativo incrementado para desarrollar hipertensión arterial a 5 años, independientemente de otros factores de riesgo:

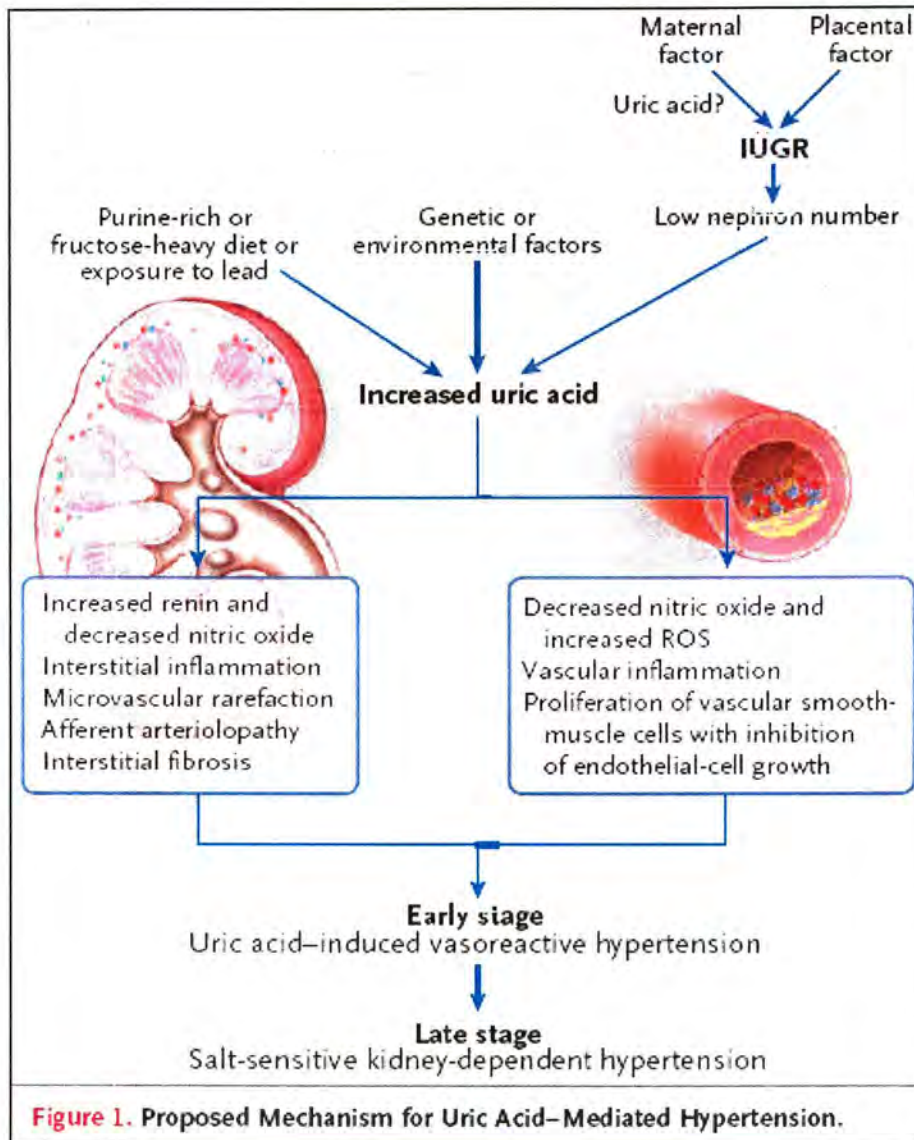
Table 3. Hyperuricemia and the Development of Hypertension.²⁶

Study	No. of Patients	Relative Risk of Hypertension	95% CI
Kaiser Permanente, 1990 ⁵³	2062 adults	2.1 times greater at 6 yr (high vs. low quintile)	1.20–3.98
University of Utah, 1991 ⁴⁴	1482 adults	1.44 times greater per SD increment at 7 yr	1.03–2.01
Olivetti Heart, 1994 ⁴⁶	619 men	1.23 times greater per 1 mg/dl increase at 12 yr	1.07–1.39
CARDIA, 1999 ⁴²	5115 men	1.21 times greater per SD increment at 10 yr	1.03–1.41
Osaka Health Survey, 2001 ⁵⁶	6356 men	2 times greater at 10 yr (high vs. low quintile)	1.56–2.60
Hawaii–Los Angeles–Hiroshima, 2001 ⁴⁵	140 men	2.0 times greater at 15 yr (high vs. low quartile)	1.02–3.9
Osaka Factory, 2003 ⁴⁸	433 men	1.0 mg/dl, increased 27 mm Hg SBP at 5 yr	Not calculated
Osaka Health Survey, 2003 ⁵²	2310 men	1.13 times greater per SD increment at 6 yr	1.06–1.21
Okinawa, 2004 ⁵⁰	4489 adults	1.46 times greater for men (uric acid ≥ 7 mg/dl) and 1.94 for women (uric acid ≥ 6 mg/dl) at 13yr	1.09–2.03 1.05–3.57
Bogalusa Heart, 2005 ⁴¹	679 children	Increased risk for diastolic hypertension at 11 yr	Not calculated
Framingham Heart, 2005 ⁵⁵	3329 adults	1.17 times greater per SD increment at 4 yr	1.02–1.33
Normative Aging, 2006 ⁵²	2062 men	125 times greater at 21 yr (uric acid > 6.5 mg/dl)	1.08–1.34
ARIC, 2006 ⁴⁹	9104 adults	1.1 times greater per SD increment at 9 yr	1.02–1.14
Beaver Dam Health Survey, 2006 ⁵⁴	2520 adults	1.65 times greater at 10 yr (high vs. low quintile)	1.41–1.93
Health Professionals' Follow-up, 2006 ⁴³	750 men	1.02 times greater per SD increment at 8 yr	0.92–1.13
MRFIT, 2007 ⁴⁷	3073 men	1.1 times greater per SD increment at 6 yr	1.02–1.19

En varios estudios se ha demostrado que la hiperuricemia es común entre adultos con **prehipertensión**, sobre todo cuando existe microalbuminuria ⁽²⁷⁻²⁸⁾, así como que los niveles elevados de ácido úrico se correlacionan con disfunción endotelial e incremento en la actividad de la renina plasmática ⁽²⁹⁻³¹⁾.

La Hiperuricemia es más común en la hipertensión primaria que en la hipertensión secundaria en adolescentes. La relación entre los niveles de ácido úrico e hipertensión en personas con hipertensión establecida es variable, ya que la hiperuricemia se presenta en el 40 al 60% de los pacientes con hipertensión no tratada. ⁽³²⁾

Como ya se mencionó previamente, el desarrollo de lesiones microvasculares renales proveen mecanismos adicionales de cómo la hiperuricemia puede causar hipertensión arterial; estas lesiones una vez inducidas desarrollan la hipertensión sensible a sal. En la siguiente figura se muestran los mecanismos propuestos de la hipertensión mediada por ácido úrico ⁽²⁶⁾:



Cabe mencionar también que la hiperuricemia frecuentemente precede al desarrollo de Hiperinsulinemia, Obesidad y Diabetes Mellitus⁽³³⁻³⁵⁾, y que el 59% de los pacientes con un IMC normal y ácido úrico > 10 mg/dl tienen Síndrome metabólico.⁽³⁶⁾

En cuanto al diagnóstico temprano de la hipertensión arterial, se ha publicado previamente que en el 90% de los adolescentes con hipertensión arterial tienen hiperuricemia (89% tuvieron un ácido úrico ≥ 5.5 mg/dl, mientras) mientras en la hipertensión arterial secundaria en los adolescentes solo en el 30% se observó hiperuricemia.⁽³⁷⁾

Recientemente, y para demostrar si la disminución de los niveles de ácido úrico disminuye los niveles de presión arterial en la hipertensión arterial, se realizó un estudio⁽³⁸⁾ en 30 pacientes adolescentes con diagnóstico reciente de hipertensión arterial y con niveles de ácido úrico ≥ 6 mg/dl, en dicho estudio, posteriormente a la administración de Alopurinol se demostró una

disminución de los valores de presión arterial tanto la tomada en el consultorio como la medida en forma ambulatoria en un registro de 24hrs como se muestra en la siguiente tabla:

Table 2. Blood Pressure (BP) Response to Placebo and Allopurinol (Posttreatment Values)

Parameter	Mean (95% Confidence Interval)		P Value
	Placebo	Allopurinol	
Change in casual systolic BP, mm Hg	-2.0 (0.3 to -4.3)	-6.8 (-4.5 to -9.3)	.009 ^a
Change in casual diastolic BP, mm Hg	-2.4 (0.2 to -4.1)	-5.1 (-2.5 to -7.8)	.05
Change in 24-h ambulatory systolic BP, mm Hg	0.8 (3.4 to -2.9)	-6.3 (-3.8 to -8.9)	.001 ^a
Change in 24-h ambulatory diastolic BP, mm Hg	-0.3 (2.3 to -2.1)	-4.6 (-2.4 to -6.8)	.004 ^b
Systolic BP load, % ^c	48.6 (34.0 to 50.2)	23.3 (15.8 to 30.9)	.01 ^d
Diastolic BP load, % ^c	29.2 (25.6 to 37.1)	18.1 (12.3 to 23.9)	.01 ^b
Hypertensive, No./total (%) ^d	29/30 (97)	10/30 (33)	.001 ^b

^a Calculated with the paired z test.
^b Exploratory end points.
^c Load (as measured by ambulatory BP) is the percentage of time during the study that BP exceeds the 95th percentile.
^d BP above 95th percentile, casual systolic BP, casual diastolic BP, ambulatory mean systolic BP, ambulatory mean diastolic BP, systolic BP load, or diastolic BP load, as described in the "Methods."

FARMACOLOGIA.

ALOPURINOL (39)

El alopurinol y su metabolito principal, el oxipurinol, reducen la formación de ácido úrico por inhibición de la enzima xantina oxidasa, la cual cataliza la oxidación de la hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico; en consecuencia reduce los niveles de ácido úrico en sangre y orina. Además actúa en la inhibición del catabolismo de las purinas; en algunos pero no en todos los pacientes, el alopurinol también inhibe la síntesis "de novo" de purinas a través de un mecanismo de inhibición de la retroalimentación de la hipoxantino-guanino-fosforribosil-transferasa. Otros metabolitos del alopurinol incluyen el alopurinol-ribósido y el oxipurinol 7-ribósido.

Indicaciones terapéuticas: El Alopurinol está indicado para reducir la formación de ácido úrico-uratos en condiciones en las que se han presentado depósitos de éstos (artritis gotosa, tofos en piel, nefrolitiasis) o existe riesgo clínico predecible, por ejemplo, el tratamiento de determinadas enfermedades puede producir nefropatía aguda por ácido úrico. Las principales entidades clínicas en las que se presentan depósitos de ácido úrico o uratos son: Gota idiopática, litiasis por ácido úrico, nefropatía aguda por ácido úrico, enfermedad neoplásica y enfermedad mieloproliferativa con alto grado de reemplazo celular, en las cuales se presentan altos niveles de uratos, ya sea espontáneamente o después de terapia citotóxica, sobreproducción de uratos provocada por ciertas alteraciones enzimáticas tales como: hipoxantina-guanina-fosforribosil-

transferasa, incluyendo el síndrome de Lesch-Nyhan, glucosa-6-fosfatasa (enfermedad de almacenamiento de glucógeno), fosforribosilpirofosfato sintetasa, fosforribosilpirofosfato-amidotransferasa y adenina-fosforribosil-transferasa.

El Alopurinol está indicado también en el manejo de litiasis renales por 2,8-dihidroxiadenina (2,8-DHA) relacionadas con actividad deficiente de adenina fosforribosil transferasa y en el manejo de cálculos renales recurrentes mixtos de oxalato de calcio, en presencia de hiperuricosuria, cuando han fallado medidas dietéticas y la ingesta de líquidos. Se ha observado que el Alopurinol disminuye en forma importante los niveles de ácido úrico en todos los pacientes después de la tercera semana de tratamiento.

Contraindicaciones: no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida al alopurinol o a cualquiera de los componentes de la formulación.

Precauciones o restricciones: La evidencia de la seguridad del Alopurinol en el embarazo es insuficiente, aunque se ha utilizado extensamente durante muchos años sin consecuencias adversas aparentes. Sólo debe usarse en el embarazo cuando no haya otra alternativa más segura y cuando la enfermedad represente mayores riesgos para la madre y el feto. En la lactancia los reportes indican que el alopurinol y el oxipurinol son excretados en la leche materna. Concentraciones de 1.4 mg/lt. de alopurinol y de 53.7 mg/lt. de oxipurinol, se detectaron en una mujer que ingería 300 mg de alopurinol al día. Sin embargo, no hay datos de los efectos del alopurinol o sus metabolitos en los lactantes.

Precauciones generales: El Alopurinol se debe discontinuar de inmediato, cuando se presente erupción cutánea u otra evidencia de hipersensibilidad. Se utilizan dosis reducidas en pacientes con daño hepático o renal. Los pacientes bajo tratamiento de hipertensión o insuficiencia cardíaca con diuréticos o inhibidores de la ECA podrían tener alguna lesión concomitante en la función renal, por lo que debe utilizarse con cuidado. Debido a que se han reportado algunas reacciones tales como somnolencia, vértigo y ataxia en los pacientes tratados con alopurinol, se les debe recomendar precaución, especialmente cuando manejan vehículos, operan maquinaria o participan en actividades peligrosas, hasta que estén seguros que el alopurinol ya no afecta negativamente su rendimiento.

Reacciones secundarias y adversas: Las reacciones adversas asociadas al Alopurinol en la población tratada con este medicamento en general son raras. La incidencia es mayor en presencia de daño hepático y/o renal:

Reacciones de hipersensibilidad: Estas son las reacciones más comunes y pueden presentarse en cualquier momento durante el tratamiento. Pueden ser pruríticas, maculopapulares, algunas veces descamativas, purpúricas y rara vez exfoliativas. Si se presentan se debe suspender inmediatamente el Alopurinol. Después de la recuperación de una reacción leve, se puede reiniciar el tratamiento con Alopurinol a dosis bajas (por ejemplo, 50 mg/día) y aumentarlo gradualmente. Si las lesiones se vuelven a presentar se debe suspender de manera permanente.

Reacciones dérmicas: Estas son las reacciones más comunes y ocurren en cualquier momento del tratamiento. Pueden ser pruríticas, maculopapulares, a veces escamosas y otras veces purpúricas y raramente exfoliativas. Después de la fase de recuperación de lesiones leves, si se desea puede reiniciar el tratamiento con dosis bajas (50 mg/día) e incrementarlo gradualmente. En caso de repetirse el rash, debe suspenderse inmediata y permanentemente, ya que existe el peligro de una reacción de hipersensibilidad más severa. Rara vez se presentan reacciones dérmicas relacionadas con exfoliación, fiebre, linfadenopatía, artralgias y/o eosinofilia, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica. Las manifestaciones de vasculitis y respuestas tisulares relacionadas se manifiestan como hepatitis, nefritis intersticial y rara vez crisis convulsivas. Si tales reacciones se presentan en cualquier momento durante el tratamiento, el Alopurinol debe suspenderse de inmediato y de manera permanente.

Los corticosteroides pueden ser útiles en el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad en piel. Cuando han habido reacciones generalizadas de hipersensibilidad, usualmente también han ocurrido daños hepático y/o renal, especialmente cuando el desenlace ha sido fatal. Muy raramente se ha reportado choque anafiláctico. Se ha descrito linfadenopatía angioinmunoblástica después de una biopsia de linfadenopatía generalizada. Parece ser reversible con el retiro de Alopurinol.

Función hepática: Reportes raros de disfunción hepática, desde casos asintomáticos con alteraciones en las pruebas de función hepática hasta hepatitis (incluyendo necrosis hepática y hepatitis granulomatosa), han sido reportados sin evidencia de más hipersensibilidad generalizada.

Alteraciones gastrointestinales: En estudios clínicos iniciales, fueron reportados náusea y vómito. Reportes más profundos sugieren que esta reacción no es un problema significativo y que puede ser evitado ingiriendo el Alopurinol después de los alimentos. La hematemesis recurrente ha sido reportada como un evento extremadamente raro, así como también la esteatorrea.

Sistemas sanguíneo y linfático: Se han recibido reportes ocasionales de trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplástica, particularmente en individuos con daños renal y/o hepático, reforzando la necesidad de cuidados especiales en este grupo de pacientes.

Misceláneos: Se han reportado ocasionalmente las siguientes molestias: fiebre, malestar general, astenia, cefalea, vértigo, ataxia, somnolencia, coma, depresión, parálisis, parestesias, neuropatías, trastornos visuales como cataratas y cambios maculares, cambios en el sentido del gusto, estomatitis, cambios en el hábito intestinal, infertilidad, impotencia, diabetes mellitus, hiperlipemia, furunculosis, alopecia, decoloración del pelo, angina, hipertensión, bradicardia, edema, uremia, hematuria, angioedema y ginecomastia.

Interacciones medicamentosas y de otro genero:

6-Mercaptopurina y azatioprina: La azatioprina es metabolizada a 6-mercaptopurina, la cual es inactivada por acción de la xantina oxidasa. Cuando se administra por vía oral junto con Alopurinol sólo se debe administrar 25% de la dosis usual de 6-mercaptopurina o azatioprina, ya que la inhibición de la xantina oxidasa prolongará su actividad.

Vidarabina (arabinósido de adenina): La evidencia sugiere que la presencia de alopurinol prolonga la vida media plasmática de la vidarabina; cuando se utilizan de manera concomitante, se requiere vigilancia adicional para reconocer la intensificación de los efectos tóxicos.

Salicilatos y agentes uricosúricos: El oxipurinol, principal metabolito del alopurinol, tiene actividad terapéutica propia, es excretado por el riñón de manera semejante al urato. En consecuencia, los fármacos con actividad uricosúrica tales como el probenecid o las grandes dosis de salicilato, aceleran la excreción del oxipurinol. Esto podría disminuir la actividad terapéutica de Alopurinol, pero el significado de este efecto debe ser evaluado en forma individual.

Cloropropamida: Si se administra junto con Alopurinol cuando la función renal es deficiente, puede aumentar y prolongar el riesgo de hipoglucemia, ya que el alopurinol compite en la excreción tubular renal con la cloropropamida.

Anticoagulantes cumarínicos: Se ha reportado en forma aislada, un aumento en los efectos de warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos cuando se administran junto con alopurinol. Por lo tanto, todos los pacientes que reciben anticoagulantes deben ser monitorizados.

Fenitoína (difenilhidantoína): El alopurinol puede inhibir la oxidación hepática de la fenitoína, pero no se han demostrado efectos clínicos significativos.

Teofilina: Se ha reportado inhibición en el metabolismo de la teofilina. El mecanismo de la interacción puede ser explicado por la inhibición de la xantina oxidasa, involucrada en la biotransformación de la teofilina en el humano. Los niveles de teofilina deben monitorizarse en pacientes que inicien o aumenten su tratamiento con alopurinol.

Ampicilina-amoxicilina: Se ha reportado una mayor incidencia en el rash cutáneo en pacientes que han recibido ampicilina o amoxicilina concomitantemente con alopurinol, en comparación con pacientes que no han recibido alguna de estas drogas. La causa de esta asociación no ha sido establecida. Sin embargo, se recomienda que en los pacientes tratados con alopurinol se emplee una droga distinta a la amoxicilina o ampicilina si es posible.

Ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona y/o mecloroetamina: Se ha reportado mayor depresión de la médula ósea por la ciclofosfamida y otros agentes citotóxicos en pacientes con enfermedad neoplásica (además de leucemias), en la presencia del alopurinol. Sin embargo, en un estudio bien controlado los pacientes tratados con ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona y/o mecloroetamina (clorhidrato de mustina), el alopurinol no pareció incrementar la reacción tóxica de estos agentes citotóxicos.

Ciclosporina: Los reportes sugieren que la concentración en plasma de ciclosporina puede ser incrementada durante el tratamiento concomitante con alopurinol. La posibilidad del incremento de intoxicación con ciclosporina puede ser considerada si estos medicamentos administrados simultáneamente.

Precauciones y relación con efectos de carcinogenesis, mutagenesis, teratogenesis y sobre la fertilidad: Los estudios citogenéticos muestran que alopurinol no induce aberraciones sanguíneas humanas in vitro a concentraciones de hasta 100 micro g/ml e in vivo hasta 60 mg/día durante un periodo promedio de 40 meses. Un estudio en ratas que recibieron dosis intraperitoneales de 50 ó 100 mg/kg en los días 10 ó 13 de la gestación, resultó en anormalidades fetales, no obstante, en un estudio similar con dosis de hasta 120 mg/kg en el día 12 de la gestación no se observaron anormalidades. Estudios extensos con dosis orales altas de alopurinol hasta de 100 mg/kg/día, y de 200 mg/día y en conejas hasta de 150 mg/kg/día durante los días 8 a 16 de la gestación, no produjeron efectos teratogénicos. No se ha encontrado evidencia de carcinogenicidad en ratones ni ratas tratados con alopurinol durante 2 años.

Dosis y vía de administración: Adultos: se inicia a dosis bajas, 100 mg/ día, para reducir el riesgo de reacciones adversas. Las dosis se aumentan sólo si la respuesta del urato sérico es inadecuada. Hay que tener cuidado extremo si la función renal es insuficiente. Se sugieren los siguientes esquemas de dosis:

- 100 a 200 mg/día en condiciones leves.
- 300 a 600 mg/día en condiciones de gravedad moderada.
- 700 a 900 mg/día en condiciones severas.

Ancianos: En ausencia de datos específicos, debe usarse la dosificación más baja que produzca reducción satisfactoria de uratos. Debe prestarse particular atención a las recomendaciones de Dosis en presencia de insuficiencia renal y a las Precauciones generales.

Dosis en presencia de insuficiencia renal: Debido a que el alopurinol y sus metabolitos se excretan por riñón, una función renal insuficiente puede conducir a retención de esta droga y/o de sus metabolitos, con la consecuente prolongación de su vida media plasmática. En insuficiencia renal severa es recomendable usar menos de 100 micro g/día o usar 100 mg a intervalos mayores de un día. Si hay facilidad para determinar las concentraciones plasmáticas, se debe ajustar la dosis para mantener los niveles plasmáticos de oxipurinol por abajo de 100 mmol/lit. (15.2 mg/lit.). También se elimina por diálisis renal, en estos casos se debe considerar la dosis alterna de 200 a 300 mg inmediatamente después de la diálisis, sin dosis adicionales posteriores.

Dosis en presencia de insuficiencia hepática: Deben utilizarse dosis reducidas en pacientes con función hepática deficiente. Se recomienda efectuar pruebas de la función hepática en forma periódica durante las etapas iniciales de la terapia.

Tratamiento de trastornos con alta producción de uratos, como neoplasia o síndrome de Lesch-Nyhan: Es recomendable corregir hiperuricemia y/o hiperuricosuria existentes con Alopurinol antes de empezar la terapia citotóxica y tratar de alcalinizar la orina para aumentar la solubilidad del ácido úrico y uratos. La dosis se debe iniciar en el rango bajo del esquema de dosificación recomendado.

Sobredosificación o ingesta accidental: manifestaciones y manejo (antídotos): Síntomas y signos: Se ha reportado la ingestión de hasta 22.5 g de alopurinol sin efectos adversos. Un paciente que ingirió 20 g de alopurinol presentó náusea, vómito, diarrea y mareo. Se logró la recuperación con medidas generales de soporte. Manejo: La absorción masiva de Alopurinol puede originar una inhibición considerable de la actividad de la xantina oxidasa, lo cual no debería tener efectos indeseables a menos que afecte a la medicación concomitante (6-mercaptopurina y/o azatioprina). La adecuada hidratación para mantener una diuresis óptima, facilita la excreción del alopurinol y de sus metabolitos. Se puede utilizar la hemodiálisis si se considera necesario.

Farmacocinética: El alopurinol es activo cuando se administra por vía oral y se absorbe rápido en la porción alta del aparato gastrointestinal. En sangre se detecta a los 30 a 60 minutos después de su administración. La biodisponibilidad oscila de 67 a 90%. Los niveles plasmáticos máximos se presentan 1.5 horas después de la administración oral, pero descienden rápidamente y apenas se detectan después de 6 horas. Los niveles plasmáticos máximos de oxipurinol se presentan generalmente de 3 a 5 horas después de la administración oral y duran más tiempo. El alopurinol se une de manera insignificante a las proteínas plasmáticas y en consecuencia las variaciones en su unión a proteínas no afectan significativamente su aclaramiento del plasma. El volumen de distribución aparente es de 1.6 lt./kg, lo que sugiere extensa captación por los tejidos. Las concentraciones más elevadas se alcanzan en el hígado y en la mucosa intestinal, donde es mayor la acción de la xantina oxidasa. El 20% del alopurinol se excreta por las heces. La eliminación es por conversión metabólica a oxipurinol por la xantina oxidasa y la aldehído oxidasa, con excreción de menos de 10% de la droga inalterada por vía urinaria. La eliminación del alopurinol es principalmente por conversión metabólica a oxipurinol por la xantina oxidasa, con menos de 10% de la droga excretada por orina. El alopurinol tiene una vida media de 0.5 a 1.5 horas. En pacientes con insuficiencia renal, el aclaramiento del alopurinol se reduce y por ello los pacientes cuya depuración renal de creatinina es de 10 a 20 ml/minuto muestran concentraciones de hasta 30 mg/lt., después de tratamientos prolongados con 300 mg de alopurinol diarios. Estas concentraciones serían las alcanzadas por pacientes con función renal normal a la dosis de 600 mg/día. En consecuencia se aconseja reducir la dosis de alopurinol en pacientes con insuficiencia renal y en los pacientes seniles ajustarla a su función renal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el presente proyecto de investigación se estudió si la administración de Alopurinol disminuye los niveles de Presión arterial en personas con Prehipertensión Arterial, Ácido úrico $\geq 4.5\text{mg/dl}$ y función renal normal.

JUSTIFICACIÓN

La Prevalencia mundial de Hipertensión arterial Sistémica se estima en 1 billón de personas y aproximadamente 7.1 millones de muertes se atribuyen a este diagnóstico.

La OMS reporta que una Presión arterial subóptima ($PS > 110\text{mmHg}$) es responsable del 62% de Enfermedad Cerebrovascular y del 42% de la Cardiopatía isquémica. Además se ha incrementado la Enfermedad renal terminal secundaria a HAS.

En nuestro medio es posible determinar en forma rápida y confiable los niveles de Ácido úrico, Presión arterial y Función renal para la identificación oportuna de los problemas.

HIPÓTESIS ALTERNA

En pacientes con Prehipertensión Arterial, Ácido úrico $\geq 4.5\text{mg/dl}$ y con función renal normal la administración de Alopurinol disminuye los niveles de Presión arterial a través de la disminución de los niveles de Ácido úrico independientemente de la dieta.

HIPÓTESIS NULA

En pacientes con Prehipertensión Arterial, Ácido úrico $\geq 4.5\text{mg/dl}$ y con función renal normal la administración de Alopurinol no disminuye los niveles de Presión arterial a través de la disminución de los niveles de Ácido úrico independientemente de la dieta.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto del Alopurinol sobre la Presión arterial y la Función renal en pacientes con Prehipertensión Arterial y Ácido úrico $\geq 4.5\text{mg/dl}$.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- A. Interpretar la correlación entre los niveles de Ácido úrico y Presión arterial.
- B. Interpretar la correlación entre los niveles de Ácido úrico y Depuración de Creatinina.

METODOLOGIA

El estudio se realizó en la Unidad de Investigación del Hospital General "Dr. Miguel Silva" en Morelia, Michoacán. Se incluyó como **población** a pacientes con diagnóstico de Prehipertensión arterial, los cuales fueron captados de de las distintas áreas de trabajo del Hospital General "Dr. Miguel Silva" que incluyeron personal de salud, trabajadoras sociales y del área administrativa y cocina, se captaron también pacientes procedentes de la consulta externa de Medicina general, Medicina Integrada y Medicina interna, así como pacientes de algunos de los centros de salud rurales cercanos a Morelia. Se captó a la población durante el periodo de Junio del 2008 al 15 de Septiembre del 2008. Para la recolección de la información se realizaron entrevistas estructuradas dirigidas a cada paciente.

Diseño de la investigación: El estudio realizado fue un estudio prospectivo, experimental, clínico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

Se incluyeron a los pacientes que cumplieron con los siguientes **Criterios de inclusión:** edad mayor a 18 años y menor de 60 años, con diagnóstico de Prehipertensión arterial. (presión sistólica 120-139 y presión diastólica 80-89). (Según los lineamientos del JNC 7),

pacientes con Ácido úrico $\geq 4.5\text{mg/dl}$. y que tuvieran función renal normal (depuración de Cr $>75\text{ml/min/1.73 m}^2$).

Se excluyeron a aquellos pacientes que cumplieran con los siguientes **Criterios de exclusión**: pacientes con diagnóstico de Hipertensión Arterial, con historia de Artritis gotosa o litiasis renal, con Insuficiencia Renal o Hepática, con diagnóstico de Cáncer de algún tipo, los que se encontraban bajo tratamiento con algún antihipertensivo en los últimos 15 días o bajo tratamiento con alguno de los siguientes medicamentos: fibratos, diuréticos, ácido acetilsalicílico, vasoconstrictores, quimioterapia y antifúngicos.

Se establecieron como **Criterios de eliminación** la pérdida del seguimiento del paciente, la recolección incompleta de los datos y la suspensión del tratamiento con Alopurinol o Placebo.

Para establecer el **diagnóstico de Prehipertensión arterial**, se cito en 2 ocasiones previas a los pacientes para identificar a aquellos que realmente permanecieron prehipertensos y se incluyeron hasta la tercera cita si en esta, el promedio de 3 mediciones de presión arterial resultó $\geq 120/80.$, según los lineamientos para el diagnóstico de Hipertensión arterial y según la metodología aceptada de estudios previos sobre prehipertensión arterial.

Antes de la inclusión de los pacientes, se les realizaron estudios séricos para la determinación de Ácido úrico, Glucosa, Biometrías hemática, Creatinina, Pruebas de funcionamiento hepático, EGO y se calculó la depuración de Creatinina mediante la ecuación de Cockcroft-Gault; todo esto a fin de que cumplieran todos los criterios de inclusión.

Al momento de la inclusión, se realizó una evaluación de los pacientes con registro de las siguientes variables: presión arterial, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, peso, talla, Índice de masa corporal, perímetro abdominal, Índice cintura-cadera y resultados de la medición del Ácido úrico, Glucosa, Biometría hemática, Creatinina, pruebas de funcionamiento hepático, perfil de lípidos y examen general de orina

Medición de la Presión arterial: La medición de la Presión arterial se realizó a nivel del brazo izquierdo mediante el método oscilométrico por medio de un baumanómetro electrónico validado (marca OMRON). La medición se realizó en consultorio, con las

características adecuadas tanto del lugar como del brazalete del baumanómetro y con previa preparación del paciente (después de 10 minutos en reposo, posición de sentado, etc...) a fin de eliminar los factores que puedan influir en los niveles de Presión arterial., todo esto de acuerdo a las recomendaciones de the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. (*Hypertension*. 2005;45:142-161.). La medición se realizó con el paciente sentado, en el brazo izquierdo en 3 ocasiones con más de 1 minuto de tiempo entre cada medición y se tomó como la presión arterial del paciente al promedio de las 2 últimas mediciones de la Presión arterial. Se consideró que los pacientes fueron normotensos cuando la Presión arterial (sistólica y diastólica) fue menor a 120/80 mmHg., prehipertensos cuando la presión sistólica se encontró entre 120 y 139 mmHg y la presión diastólica entre 80 a 89 mmHg., e hipertensos si la presión sistólica fue igual o mayor a 140 mmHg y la presión diastólica igual o mayor a 90 mmHg.

El Índice de masa corporal se definió como el índice resultante de dividir el peso en Kg / (talla en m)² y posteriormente se clasificó a los pacientes como en desnutrición (IMC: 17.1 – 19.9), normales (IMC: 20.0 – 24.9), en sobrepeso (IMC: 25.0 – 27.0), Obesidad grado I (IMC: 27.1 – 29.9), Obesidad grado II (IMC: 30.0 – 39.9), Obesidad grado III (IMC: ≥ 40). **El perímetro de la cintura** se midió mediante una cinta métrica graduada en centímetros. En las mujeres se tomó como referencia la parte más estrecha de la cintura y en los hombres la referencia fue la cicatriz umbilical. Se consideró como criterio para síndrome metabólico un perímetro de cintura en hombres ≥ 102 cm y en mujeres ≥ 85 cm según las recomendaciones del ATP III. **El perímetro de la cadera** se midió mediante una cinta métrica graduada en centímetros. Se tomó como referencia corporal a la parte más amplia de la cadera en sentido transversal y anteroposterior. Posteriormente se determinó el Índice cintura-cadera el cual fue el resultado del perímetro de la cintura entre el perímetro de la cadera. Este índice indica la distribución de la grasa en el cuerpo y se utiliza para determinar el riesgo para desarrollar enfermedades crónico-degenerativas. El riesgo se presenta ante los siguientes valores según la OMS: hombres ≥ 0.90 y mujeres ≥ 0.85.

La evaluación de la dieta se realizó mediante una evaluación breve de la alimentación mediante el registro de la frecuencia alimentaria, se registró de la cantidad y tipo de alimento consumidos durante un periodo de 24hrs, incluyendo desayuno, comida, cena y otros horarios de ingesta de alimentos.

La glucosa se determinó en una muestra sérica en condiciones de ayuno y según los resultados se clasificó a los pacientes de acuerdo a las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes: glucemia normal en ayuno : < 100mg/dl, Intolerancia a la glucosa en ayuno: 100 – 125 mg/dl y diagnóstico probable de Diabetes Mellitus cuando la glucosa fue \geq 126mg/dl. **La depuración de Creatinina** se realizó para estimar la función renal de los pacientes y se determinó mediante la **ecuación de Cockcroft-Gault** ($Ccr = (140 - \text{edad}) \times \text{Peso} (\times 0.85 \text{ en mujeres}) / (72 \times \text{Creatinina plasmática del paciente})$)

La medición del Ácido úrico sérico se realizó en el laboratorio de análisis químicos del Hospital General "Dr. Miguel Silva" mediante el método de la absorbancia con utilización de Uricasa en el Sistema ARCHITEC/AEROSSET (Abbott Diagnostics). Se clasificó a los pacientes de acuerdo a los valores séricos de Ácido úrico como mujeres con normouricemia ($AU < 5.8 \text{ mg/dl}$) y hombres con normouricemia ($AU < 7.4 \text{ mg/dl}$) y mujeres con hiperuricemia ($AU \geq 5.8 \text{ mg/dl}$) y hombres con hiperuricemia ($AU \geq 7.4 \text{ mg/dl}$).

Con la previa aceptación del Comité de Ética e Investigación del Hospital y bajo el consentimiento informado y por escrito de los pacientes que se incluyeron en el estudio, se aleatorizó a 19 pacientes en 2 grupos. El Grupo Alopurinol ($n = 10$), los que recibieron como tratamiento 1 cápsula de 150mg de Alopurinol vía oral cada 24hrs durante 1 mes, mientras que el Grupo Placebo ($n=9$) recibieron como tratamiento 1 cápsula con Placebo vía oral cada 24hrs durante 1 mes. Finalmente, al término del 1 mes de tratamiento se realizó nuevamente la medición de las variables clínicas y de laboratorio y se registraron los efectos adversos durante el tratamiento para su posterior análisis estadístico.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Cualitativas nominales: Sexo, Edad, Ocupación, tabaquismo, climaterio y otros medicamentos.

Cuantitativas continuas: Peso, Talla, IMC, Glucosa, Creatinina, Ácido úrico, BH, PFH, Proteinuria en EGO y Depuración de Creatinina.

Cuantitativas discretas: TAS, TAD, TAM, y número de ingesta de bebidas alcohólicas diaria.

Plan de recuento y tabulación de la información.

Para este fin se realizó una revisión crítica de los datos recolectados, se clasificaron los datos y posteriormente se realizó el computo de los datos por método computarizado.

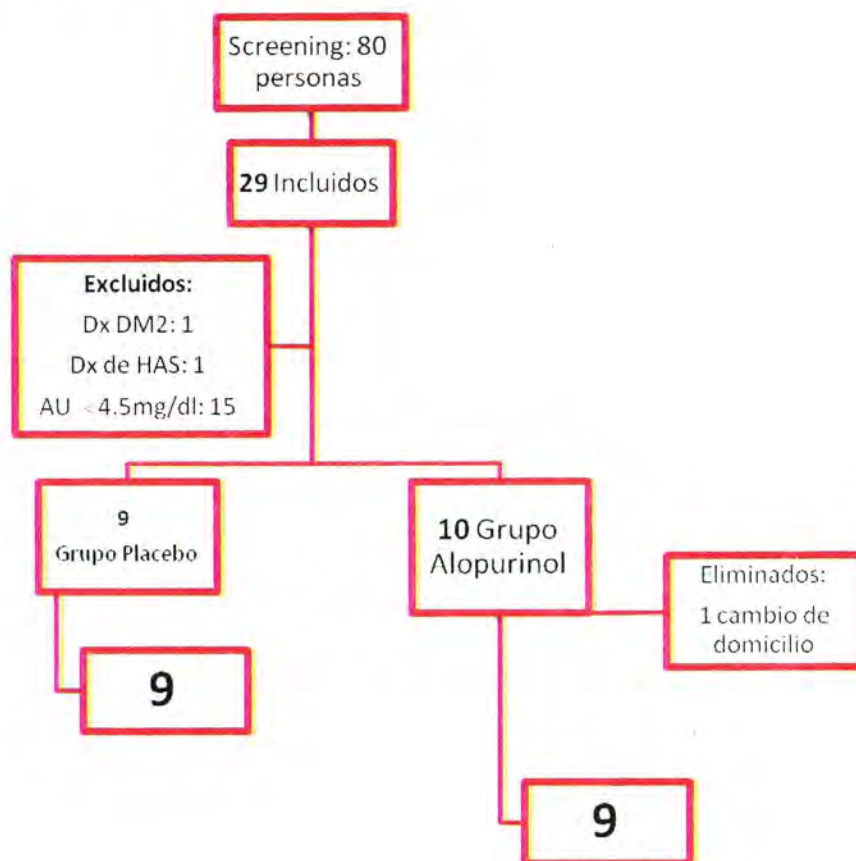
ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis cuantitativo con estadística descriptiva de los valores expresados en medias y desviación estándar y en la evaluación de las variables expresadas en medias, Prueba de Chi cuadrada y prueba " t " de Student. En el análisis de las variables continuas y ante el análisis de grupos pequeños se utilizó además la prueba de U de Mann Whitney para distribuciones no paramétricas. En todos los casos un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Finalmente, el análisis de la correlación entre los niveles del Ácido úrico y la Presión arterial se realizó mediante análisis de regresión lineal.

RESULTADOS

PERFIL DEL ESTUDIO



Se estudiaron un total de 19 pacientes durante el periodo de Septiembre del 2008 a Noviembre del 2008. Los pacientes se asignaron a 2 grupos en forma aleatorizada. En el Grupo Placebo se incluyeron 9 pacientes los cuales permanecieron hasta el final del estudio. En el Grupo Alopurinol se incluyeron 10 pacientes, de los cuales 1 fue eliminado debido a que cambio de domicilio a otra ciudad y decidió no continuar con el estudio. Se realizó la medición de las variables basales las cuales se muestran

clasificadas en la **tabla No. 1**, **tabla No. 2** y **tabla No. 3** según las características demográficas, variables clínicas de laboratorio respectivamente.

Tabla No. 1 Características basales. Variables demográficas.

Variable	PLACEBO (n = 9)	ALOPURINOL (n = 9)	Valor de p*
Edad (años)			0.45
media	31.5 (21-48)	35.3 (29-54)	
Sexo			0.335
Mujeres	5	2	
Hombres	4	7	
Climaterio	1	2	1.000
Tabaquismo	3	6	0.347
OH	4	6	0.637
Ejercicio	1	3	0.576
Ant. Heredofamiliares			
DM2	4	8	0.131
HAS	4	8	0.131
Obesidad	8	7	1.000
Dislipidemia	2	3	1.000
Hiperuricemia	1	0	1.000
Variable	PLACEBO X ² /DE	ALOPURINOL X ² /DE	Valor de p*
#copas/semana	2/3	2.3/2.9	0.8
Tortillas/día	6.4/2.6	5.1/1.5	0.21
Pan /día	2.7/2.8	1.6/1.2	0.30
Refrescos/semana	4.5/4.8	3.1/3.1	0.46
* Prueba U de Mann Whitney o Chi 2		X ² : promedio DE: desviación estandar	

En la tabla No. 1 se puede observar que la edad promedio para el grupo placebo fue de 31.5 años, y para el grupo alopurinol la edad promedio fue de 35.3 años, con un valor de $p=0.45$, lo cual no fue estadísticamente significativo. En relación al resto de las demás variables demográficas no se observaron diferencias estadísticamente significativas como lo establecen los valores de p .

Tabla No. 2 Características basales. Variables clínicas.

Variable	PLACEBO (n = 9)	ALOPURINOL (n = 9)	Valor de p *
Obesidad	9	8	1.000
Grado de Obesidad	2	1	0.161
I	4	7	
II	3	0	
III	0	1	
IV			
Cintura de Riesgo	9	6	0.206
ICCR**	6	9	0.206
Sx Metabólico	6	7	1.000
Int. Glucosa	2	1	1.000
Hiperuricemia	1	2	1.000
Dislipidemia	6	6	1.000
Tx Reemplazo H.	1	1	1.000
Variable	PLACEBO X ² /DE	ALOPURINOL X ² / DE	Valor de p*
TAS (mmHg)	130/5.8	131/4.2	0.72
TAD (mmHg)	83/3.2	79/4.8	0.05
FC	82.78	77.78	0.32

* Prueba U de Mann Whitney o Chi 2

** Índice cintura-cadera de riesgo

En la **tabla No. 2** se puede observar que la totalidad de los pacientes en el grupo placebo fueron obesos y que 8 del total de 9 pacientes en el grupo alopurinol tuvieron obesidad, con un valor de $p=1$, lo cual no fue estadísticamente significativo al comparar ambos grupos. En ambos grupos el grado de obesidad que predominó fue el grado II. En relación a la presión arterial, se puede observar que el promedio de presión arterial sistólica (TAS) en el grupo placebo fue de 130mmHg, mientras que para el grupo de alopurinol el promedio de la TAS fue de 131mmHg, con un valor de $p= 0.72$, lo cual no fue estadísticamente significativo. Por otra parte el promedio de presión arterial diastólica (TAD) para el grupo placebo fue de 83mmHg, mientras que para el grupo alopurinol fue de 79mmHg, con un valor limítrofe de $p=0.5$. En relación al resto de las variables clínicas cabe destacar que la mayoría de los pacientes en ambos grupos

resultaron con valores positivos para perímetros de cintura de riesgo, índices cintura-cadera de riesgo, algún tipo de dislipidemia y con ≥ 3 criterios para el diagnóstico de Síndrome metabólico, con valores de p en todas estas variables sin significancia estadística.

Tabla No. 3 Características basales. Variables de laboratorio.

Variable	PLACEBO X ² /DE	ALOPURINOL X ² / DE	Valor de p*
AU (mg/dl)	5.7 /1.08	6.4 /2.3	0.65
Cr (mg/dl)	0.80 /0.08	0.83 / 0.12	0.40
Dep. Cr	176 / 59	156 / 48	0.65
Glucosa	102 / 6.5	98 / 11	0.50
Col. Total	170/36	164/32	0.71
Triglicéridos	209/145	197/77	0.89
HDL	34/14	28/17	0.47
LDL	77/37	68/48	0.67

* U de Mann Whitney

En la **tabla No. 3** se puede observar que el promedio del valor de ácido úrico en el grupo placebo fue de 5.7mg/dl mientras que en el grupo alopurinol fue de 6.4 con un valor de p= 0.6, lo cual no fue estadísticamente significativo. En esta tabla, en relación al resto de las variables de laboratorio, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.

Resultados de las comparaciones intragrupo e intergrupo

En la **tabla No. 4**, se puede observar que al término del 1 mes de tratamiento, en el grupo placebo el promedio de la TAS inicial fue de 130mmHg y el promedio de la TAS final fue de 128mmHg con un valor de p= 0.67, lo cual no fue estadísticamente significativo. El promedio de la TAD inicial fue de 83mmHg y el promedio de la TAD final fue de 85mmHg, con valor de p= 0.52, lo cual no fue estadísticamente significativo. El promedio del valor de Cr basal en el grupo de placebo fue de 0.8mg/dl, mientras que el promedio de la Cr final fue de 0.7, con un valor de p= 0.02, lo cual fue estadísticamente significativo. En relación a los valores de Depuración de Cr y glucosa

tanto basales como finales también se observó significancia estadística, con un aumento en la Dep. de Cr y una disminución en los valores de la glucosa como se muestra en la **tabla No. 4**.

Tabla No. 4 Comparación de las variables Intragrupo. Grupo Placebo.

Variable	Promedio /DE	Valor de p*
TAS basal	130 / 5.8	0.67
TAS final	128/ 12	
TAD basal	83 / 3.2	0.52
TAD final	85 / 5.4	
AU basal	5.7 / 1.08	0.40
AU final	5.4 / 1.3	
Cr basal	0.8 / 0.08	0.02
Cr final	0.7 / 0.07	
Dep Cr basal	176 / 59	0.02
Dep Cr final	199 / 73	
Glucosa basal	102 / 6.5	0.01
Glucosa final	90 / 9.5	

* Prueba de Wilcoxon

En la **tabla No. 5**, se puede observar que al término del 1 mes de tratamiento, en el grupo alopurinol el promedio de la TAS inicial fue de 131mmHg y el promedio de la TAS final fue de 129mmHg con un valor de $p= 0.34$, lo cual no fue estadísticamente significativo. El promedio de la TAD inicial fue de 79mmHg y el promedio de la TAD final también fue de 79mmHg, con valor de $p= 0.83$, lo cual no fue estadísticamente significativo. El valor promedio del AU basal en el grupo de alopurinol fue de 6.4mg/dl, mientras que el promedio de la AU final fue de 5.1, con un valor de $p= 0.01$, lo cual fue estadísticamente significativo. En relación a la glucosa, el promedio de la glucosa basal en el grupo alopurinol fue de 98mg/dl, mientras que el valor promedio de la glucosa final fue de 90mg/dl, con una $p= 0.05$.

Tabla No. 5 Comparación de las variables Intragrupo. Grupo Alopurinol.

Variable	Promedio /DE	Valor de p*
TAS basal	131 / 4.2	0.34
TAS final	129 / 6.8	
TAD basal	79 / 4.8	0.83
TAD final	79 / 4	
AU basal	6.4 /2.3	0.01
AU final	5.1 / 2	
Cr basal	0.83 /0.12	0.15
Cr final	0.75 / 0.15	
Dep Cr basal	156 / 48	0.12
Dep Cr final	172 / 46	
Glucosa basal	98 / 11	0.05
Glucosa final	90 / 11	

* Prueba de Wilcoxon

Al realizar el análisis de la comparación de las variables finales entre el grupo placebo y el grupo alopurinol, como se observa en la **tabla No. 6**, el valor promedio de la TAS final en el grupo placebo fue de 128.8 mmHg y el promedio de la TAS final en el grupo alopurinol fue de 129.6mmHg, con un valor de $p= 0.89$, lo cual no fue estadísticamente significativo. Por otra parte, el valor promedio de la TAD final en el grupo placebo fue de 85.2 mmHg y el promedio de la TAD final en el grupo alopurinol fue de 79.6mmHg, con un valor de $p= 0.02$, lo cual fue estadísticamente significativo; sin embargo es posible que este resultado se haya debido a un aumento del promedio de la TAD final en el grupo placebo. En relación al ácido úrico, el valor promedio del AU final en el grupo placebo fue de 5.4mg/dl, mientras que el promedio del AU final en el grupo alopurinol fue de 5.1, con un valor de $p=0.42$, lo cual no fue estadísticamente significativo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los valores finales de Cr, Dep. Cr y glucosa entre ambos grupos.

Tabla No. 6 Comparación de las variables finales Intergrupo.

Variable		Promedio	DE	Valor de p*
TAS	Placebo	128.8	12.02	0.89
	Alopurinol	129.6	6.8	
TAD	Placebo	85.2	5.42	0.02
	Alopurinol	79.6	4.03	
AU	Placebo	5.4	1.3	0.42
	Alopurinol	5.1	2.01	
Cr	Placebo	0.711	0.078	0.50
	Alopurinol	0.752	0.151	
Dep Cr	Placebo	199.3	73.5	0.45
	Alopurinol	172.7	46.08	
Glucosa	Placebo	90.78	9.53	0.47
	Alopurinol	90.56	11.18	

* Prueba de Mann Whitney

Resultados de las correlaciones entre variables

Al realizar el análisis de las variables basales en el grupo alopurinol, se encontró una correlación positiva entre los valores de TAS basal y AU basal, con un coeficiente de correlación de 0.647 y una $p=0.04$, lo cual fue estadísticamente significativo. La TAS basal también se correlacionó con la Dep. de Creatinina basal con un coeficiente de correlación de 0.486 y una $p=0.041$. La Dep. de Cr basal se correlacionó con las cifras de TAD basal con un coeficiente de correlación positivo de 0.567 y una $p=0.04$. La Dep. de Cr basal también se correlacionó con las cifras de AU basal con un coeficiente de correlación positivo de 0.627 y una $p=0.005$.

En el análisis de las variables finales en este mismo grupo, se encontró solamente una correlación entre los niveles de AU final y Dep. de Cr final, con un coeficiente de correlación positivo de 0.772 y una $p=0.001$.

Resultados de los Efectos adversos.

En la **tabla No. 7**, se muestra el total de efectos adversos en los 2 grupos del tratamiento. El número total de efectos adversos en el grupo placebo fue de 2, mientras que en el grupo de alopurinol fue de 8, sin embargo en el análisis estadístico no se observó significancia estadística, con un valor de $p=0.313$.

Tabla No. 7. Efectos adversos.

Efecto adverso	Placebo	Alopurinol
Nausea	0	2
Diarrea	0	1
Prurito	2	1
Rash cutáneo	0	2
Artralgias	0	1
Anemia	0	1
Total	2	8

Chi² de Pearson $p= 0.313$

DISCUSIÓN

La prevalencia de Prehipertension en EUA es del 31%, y la progresión de la prehipertension a hipertensión arterial sostenida se incrementa con la edad, siendo de 10 % a los 30 años y 30 % a los 60 años. Hoy se sabe que la prehipertensión se asocia a otros factores de riesgo cardiovascular donde se incluye recientemente a la microalbuminuria.

La asociación de los niveles de ácido úrico en sangre con riesgo cardiovascular se ha observado desde valores \geq a 5.2mg/dl y múltiples estudios han mostrado que la hiperuricemia predice la aparición de la hipertensión arterial esencial.

Existen varios factores fisiopatológicos implicados en el origen y mantenimiento de la Hipertensión arterial esencial como son: una actividad del sistema nervioso simpático incrementada por estrés psicosocial, sobreproducción de vasoconstrictores y hormonas que retienen Na, alta ingesta de sodio; inadecuada ingesta de potasio y calcio; secreción incrementada o inapropiada de renina con la resultante producción incrementada de angiotensina II y aldosterona; deficiencias de vasodilatadores, tales como prostaciclina, óxido nítrico, y los péptidos natriuréticos; alteraciones en la expresión de el sistema caliceína- cinina que afecta el tono vascular y la retención renal de sal; anomalías de las resistencias vasculares, incluyendo lesiones selectivas en la microvasculatura renal; diabetes mellitus; resistencia a la insulina; obesidad; actividad incrementada de los factores de crecimiento vascular; alteraciones en los receptores adrenérgicos que intervienen en la frecuencia cardíaca, propiedades inotrópicas del corazón, y el tono vascular; y el transporte alterado de iones celulares

Una gran cantidad de estudios experimentales y clínicos, estos últimos en diferentes poblaciones y grupos de enfermos sugieren que el ácido úrico tiene un papel como factor etiológico de hipertensión arterial a través de un daño a nivel renal, inicialmente con la inducción de una hipertensión vasorreactiva en donde existe una disfunción endotelial, y en una fase más tardía por medio de la inducción de hipertensión sensible a sal, con los cambios de arteriopatía y fibrosis intersticial a nivel renal y los cambios vasculares estructurales en forma generalizada.

Hace algunos meses se publicó lo que fue el primer estudio donde se utilizó el alopurinol para el tratamiento de pacientes adolescentes con hipertensión arterial esencial en estadio I, en donde se demostró que el alopurinol disminuyó la TAS a -6.9mmHg y la TAD a -5.1mmHg contra una disminución menor en el grupo placebo (TAS a -2mmHg y la TAD a -2.4mmHg) lo que tuvo significancia estadística, y se observó que estos cambios de presión arterial se asociaron a una disminución en el índice de las resistencias vasculares periféricas y una disminución de la actividad de la renina plasmática.

En base al papel que tiene el ácido úrico sobre la fisiopatología de la hipertensión arterial, nuestro estudio se planteó la hipótesis de que el tratamiento con alopurinol en personas prehipertensas y con función renal normal, disminuye los niveles de presión arterial a través de la disminución de los niveles de ácido úrico.

En este estudio pudimos encontrar primero, que la mayoría de nuestra población prehipertensa estuvo conformada por pacientes del sexo masculino, todos los pacientes tuvieron familiares con DM2, HAS, Obesidad y dislipidemia y todos acostumbraban el consumo diario de refresco.

Se pudo observar como se ha encontrado en otros estudios previos, que la prehipertensión se asocia otros factores de riesgo cardiovascular ya que en el caso de este estudio 17 pacientes del total de 18, fueron obesos, 15 de 18 tuvieron un perímetro abdominal de riesgo y un índice cintura-cadera de riesgo y a 13 de 18 se les diagnosticó Síndrome metabólico.

Dentro de las características basales se observó que los valores promedios para la Depuración de Cr para ambos grupos resultaron altos, lo que posiblemente se debió a que para el cálculo de la Dep. de Cr se utilizó la ecuación de Cockcroft-Gault, la cual tiende a sobreestimar la función renal en pacientes con Obesidad, a pesar de esto, se encontró que la Dep. de Cr basal se correlacionó con las cifras tanto de presión arterial sistólica y diastólica basales.

En el análisis intragrupo del grupo placebo, encontramos una disminución estadísticamente significativa en la Creatinina, que se reflejó en un aumento de la Dep. de Cr., en este grupo también se observó una disminución estadísticamente significativa en los valores de la glucemia. Lo anterior pudo haber ocurrido tal vez por cambios en la dieta de los pacientes y la variabilidad de los resultados de la Cr durante el tiempo, así

como una probable mejoría en la tolerancia a la glucosa, a pesar de que en nuestro estudio no se estableció una dieta especial.

En el análisis intragrupo del grupo alopurinol, se encontró como era de esperar, una disminución significativamente estadística en los valores del ácido úrico, con una disminución promedio de 1.3mg/dl mientras que en el grupo placebo los valores de AU también disminuyeron pero no en forma un promedio de 0.3mg/dl.

Por otra parte no se observaron cambios significativos en las cifras basales y finales de TAS y TAD en el análisis por grupos.

El principal resultado de este estudio y para contrastar la hipótesis del mismo, fue el análisis de los cambios en la TAS y TAD. El análisis intergrupo no demostró cambios estadísticamente significativos en los niveles de TAS o TAD en el grupo alopurinol en comparación con el grupo placebo, sin embargo se observó una tendencia de disminución en la TAD en el grupo que recibió tratamiento con alopurinol.

En este estudio se pudo observar una tendencia a la mayor presencia de efectos adversos en el grupo de alopurinol sin embargo no se encontró una diferencias estadísticamente significativa en la comparación de los 2 grupos, es posible que esto haya ocurrido tanto por el tamaño de la muestra de los grupos y por la duración del tratamiento. Entre los efectos adversos en el grupo del alopurinol se observaron aquellos descritos en la literatura previa como son: náusea, diarrea, prurito y rash cutáneo.

Existen varias limitantes en este estudio. Primero que el número de participantes en este estudio fue pequeño por lo que el poder estadístico es menor, además, se incluyeron pacientes con y sin hiperuricemia y no se conoce si valores de ácido úrico ≤ 5.2 mg/dl pueden predecir y están asociados a cifras de presión arterial mayores.

Segundo, las mediciones de la presión arterial se realizaron mediante el método oscilométrico con baumanómetro electrónico, que si bien elimina el sesgo que pudiera existir por la persona que ausculta, no permitió tener un promedio más exacto de la presión arterial del paciente y tampoco permitió el registro de los cambios pequeños de la presión arterial durante un mayor lapso de tiempo, a diferencia de la medición de la presión arterial por medio de MAPA.

Tercero, la duración del tratamiento fue corta, por lo que no sabemos si faltó más tiempo de tratamiento para encontrar mayores cambios en las variables.

Cuarto, debido a que el Alopurinol reduce tanto los niveles de ácido úrico y los niveles de oxidantes inducidos por la xantino-oxidasa es posible que la disminución de la TAD en el grupo alopurinol no se haya debido a la disminución de los niveles del ácido úrico en sangre.

Quinto, no sabemos si cambios en la alimentación y cambios en los hábitos de los pacientes a un estilo de vida más saludable que generalmente se presentan en las personas que se someten a algún tipo de estudio, pudieron haber contribuido en los cambios observados en los niveles de presión arterial, así como en los niveles de Cr, glucosa y AU al final del tratamiento.

Finalmente, ante la observación de que no existió diferencia significativa en los efectos adversos entre los 2 grupos de tratamiento hay que considerar que este estudio se realizó con pocos pacientes y durante poco tiempo y no se diseñó para tal evaluación.

CONCLUSIONES

En conclusión, en este estudio se encontró que el tratamiento con alopurinol en pacientes con prehipertensión arterial, ácido úrico ≥ 4.5 mg/dl y con función renal normal no produjo cambios significativos en los niveles de presión arterial; sin embargo si se observó una tendencia en la disminución de la presión arterial diastólica en el grupo que fue tratado con alopurinol. Este estudio curso con varias limitantes, y considerando que la población estudiada fue pequeña, son necesarios más estudios clínicos y con poblaciones más grandes para validar estos resultados.

En relación a los objetivos secundarios en este estudio, se pudo observar que existió una correlación positiva entre los niveles de ácido úrico y de Depuración e Creatinina al término del tratamiento.

Finalmente es importante mencionar que el 94% de los pacientes en este estudio en ambos grupos se les diagnosticó Obesidad y que además, más del 70% del total de los pacientes se les diagnosticó Síndrome metabólico, condiciones que influyen en los niveles de presión arterial, sin embargo a pesar de esto y de no haber corregido estas alteraciones en los pacientes, se pudo observar que existió una correlación positiva entre los niveles de ácido úrico y función renal a través de la medición de los niveles de Depuración de Creatinina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barquin, M. Historia de la Medicina. Servicios Editoriales Ríos, S.A. México, 1994.
2. Ortiz, T. Historia del pensamiento médico. Mc Graw – Hill Interamericana. México, 2001.
3. Farreras. Regulación fisiológica de la Presión arterial y Fisiopatología de la Hipertensión arterial esencial. Cap 70. 2004
4. Suzanne Oparil, MD; M. Amin Zaman, MD; and David A. Calhoun, MD. Pathogenesis of Hypertension. *Ann Intern Med.* 2003;139:761-776.
5. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities—the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med.* 1996;334:374-81.
6. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens.* 2000; 13:99S-105S.
7. *Arch Cardiol Mec.* 2005; 75:96 -111.
8. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1291 – 1297
9. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) - National Institutes of Health Volume 3 • Number 5233 • May 2003.
10. Greenlund, KJ, Croft, JB, Mensah, GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999-2000. *Arch Intern Med* 2004; 164:2113.
11. Pletcher, MJ, Bibbins-Domingo, K, Lewis, CE, et al. Prehypertension during young adulthood and coronary calcium later in life. *Ann Intern Med* 2008; 149:91.
12. Qureshi, AI, Suri, MF, Kirmani, JF, et al. Is prehypertension a risk factor for cardiovascular diseases?. *Stroke* 2005; 36:1859.
13. Vasan, RS, Larson, MG, Leip, EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1291.
14. Hsia, J, Margolis, KL, Eaton, CB, et al. Prehypertension and cardiovascular disease risk in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2007; 115:855.

15. Zhang, Y, Lee, ET, Devereux, RB, et al. Prehypertension, diabetes, and cardiovascular disease risk in a population-based sample: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2006; 47:410.
16. Dluhy, RG, Williams, GH. Aldosterone--villain or bystander?. *N Engl J Med* 2004; 351:8.
17. Vasan, RS, Larson, MG, Leip, EP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358:1682.
18. Sánchez, L. y Herrera, J. Nefropatía por Ácido úrico. *Drugs of today* 2004; 40 Supl I/MX.
19. Talbott, J. The Kidney in gout. *Medicine* 1960; 39:405-467.
20. Berger, L. Renal function in gout. *Am L Med* 1975; 59:605-513.
21. Yu, Y. Impaired renal function in gout: its association with hypertensive vascular disease and intrinsic renal disease. *Am J Med* 1082; 72:95-100.
22. Messerly, F.H. Serum uric acid in essential hypertension: An indicator of renal vascular involvement. *Arch Inter Med* 1980; 93:817-821.
23. Todd, S. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney international* 2004; 66:1465-1470. *Hypertension*, 2003;42:247-52.
24. *Arch Intern Med* 2004;164:1546-51.
25. Uric Acid and Cardiovascular Risk. Daniel I. Feig, M.D., Ph.D., Duk-Hee Kang, M.D., and Richard J. Johnson, M.D. *N Engl J Med* 2008;359:1811-21.
26. Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. Shirmila Syamala; Jialiang Li; Anoop Shankar. *J Hypertens* 2007;25:1583-9.
27. Serum Uric Acid Is Associated With Microalbuminuria in Prehypertension Jung Eun Lee, Yoon-Goo Kim, Yoon-Ho Choi, Wooseong Huh, Dae Joong Kim, and Ha Young Oh *Hypertension* 2006;47:962-7.
28. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition With Allopurinol on Endothelial Function and Peripheral Blood Flow in Hyperuricemic Patients With Chronic Heart Failure: Results From 2 Placebo-Controlled Studies Wolfram Doehner, Nina Schoene, Mathias Rauchhaus, Francisco Leyva-Leon, Darrell V. Pavitt, David A. Reaveley, Gerhard Schuler, Andrew J.S. Coats, Stefan D. Anker, and Rainer Hambrecht. *Circulation* 2002;105:2619-24.

29. Allopurinol Improves Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure
Colin A.J. Farquharson, Robert Butler, Alexander Hill, Jill J.F. Belch, and Allan D. Struthers. *Circulation* 2002;106:221-6.
30. *Am J Cardiol* 2004; 4:932-5.
31. Hyperuricemia in Childhood Primary Hypertension Daniel I. Feig and Richard J. Johnson *Hypertension* 2003;42:247-52.
32. *Am J Epidemiol* 2003; 158:1058-67.
33. Serum Uric Acid and Plasma Norepinephrine Concentrations Predict Subsequent Weight Gain and Blood Pressure Elevation Kazuko Masuo, Hideki Kawaguchi, Hiroshi Mikami, Toshio Ogihara, and Michael L. Tuck *Hypertension* 2003;42: 474-80.
34. High Serum Uric Acid as a Novel Risk Factor for Type 2 Diabetes
Abbas Dehghan, Mandy van Hoek, Eric J.G. Sijbrands, Albert Hofman, and Jacqueline C.M. Witteman *Diabetes Care* 2008;31:361-2.
35. *Am J Med* 2007;120:442-7.
36. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003;42(3):247-252.
37. Effect of Allopurinol on Blood Pressure of Adolescents With Newly Diagnosed Essential Hypertension. Daniel I. Feig, MD, PhD, Beth Soletsky, RN. *JAMA*. 2008;300(8):924-932
38. Vademecum farmacéutico IPE. Información profesional especializada. 2008. México.
39. Society of Actuaries. Blood Pressure: Report of the Joint Committee on Mortality of the Association of Life Insurance Medical Directors and the Actuarial Society of America. New York, Society of Actuaries, 1925.
40. Mathisen HS. The prognosis in essential hypertension. *Acta Med Scand*, 1956; 154 (Suppl 312): 154-185.
41. Palmer RS. Treatment of Hypertension. *J Chronic Dis*, 1959; 10:500.
42. Veterans Administration 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. *JAMA* 1970; 213: 1143.
43. National Health and nutrition examination survey NHANES III, phase 2. 1991-1994

44. Todd, S. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney international* 2004; 66:1465-1470.
45. Yui-Pomg, S. Use of Allopurinol in Showing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. 2006; 47. No 1. Pp 51-59.
46. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study
The American Journal of Medicine, Volume 82, Issue 3, March 1987, Pages 421-426.
47. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans. *Hypertension*. 2005;45:142-161.
48. Feasibility of Treating Prehypertension with an Angiotensin-Receptor Blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685-97).
49. Prehypertension Is Associated With Insulin Resistance State and Not With an Initial Renal Function Impairment. *Am J Hypertens* 2006;19:189–196.
50. Risk of Progression to Hypertension in a Low-Income Mexican Population With Prehypertension and Normal Blood Pressure. *Am J Hypertens* 2007;20: 929–936.
51. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 2002.

ANEXOS

Anexo 1.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Morelia, Michoacán a _____ de _____ de 2008.

Yo _____ de _____ años de edad, con domicilio en _____ acepto en forma libre y voluntaria y sin presiones por parte de persona alguna o Institución, en participar en el proyecto de investigación titulado: "Efecto del Alopurinol en la Presión arterial y en la Función renal en Personas con Prehipertensión Arterial y Ácido úrico \geq 4.5mg/dl", el cual fue aprobado ante el Comité de Investigación y Ética del Hospital General "Dr. Miguel Silva".

El objetivo de este estudio es Evaluar el efecto del Alopurinol sobre la Presión arterial y la función renal en pacientes con Prehipertensión Arterial y Ácido úrico \geq 4.5mg/dl.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en mantener el mismo estilo de vida durante el tiempo que dure el estudio. Se me administrará una cápsula que puede contener Alopurinol (150mg) o Placebo de acuerdo al número que se me haya asignado al azar. Al inicio del estudio tendré una consulta médica, se me tomará la presión arterial, se me determinarán algunas pruebas como son: Biometría Hemática, Glucosa, Urea, Creatinina, Sodio, Potasio y Cloro séricos así como Perfil de Lípidos, Pruebas de Funcionamiento hepático y un Exámen general de orina. Las mediciones mencionadas se me realizarán durante la etapa de inicio del estudio (inclusión) y a las 4 semanas posteriores de haber iniciado el estudio.

Los investigadores encargados se han comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento adicional, responderán a cualquier pregunta y aclararán cualquier duda. Declaro que se me ha informado ampliamente acerca de las molestias y beneficios derivados de la participación en este estudio, librando de toda responsabilidad a las personas o instituciones involucradas en la realización de este proyecto.

Se me ha informado sobre las reacciones adversas derivadas de la toma del Alopurinol que si bien son raras pueden llegarse a presentar como son: reacciones de hipersensibilidad, vasculitis, disfunción hepática, náusea, vómito, anemia, fiebre, cefalea, vértigo y somnolencia. De igual forma, se me ha informado que las consultas, estudios y el tratamiento que recibiré durante el tiempo que dure el estudio serán gratuitos y que no obtendré remuneración alguna por la participación en este estudio. El investigador encargado, me ha dado seguridad de que no me identificarán en las presentaciones o publicaciones que deriven de éste estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

Nombre y Firma del Participante

1er Testigo: Nombre, Firma, Domicilio y Relación con el Participante.

2º Testigo: Nombre, Firma, Domicilio y Relación con el Participante

El presente trabajo se terminó de
Reproducir, Imprimir, Empastar o
Encuadernar en el Taller Especializado de

ENCUADERNACIÓN
PROFESIONAL

en Morelia, Michoacán, México
4a. Generación desde 1929
Fray Bartolomé de las Casas No. 216
Centro Histórico • Tel. (443) 312 09 38

Anexo 2.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ENTREVISTA

Fecha _____

A. Sección de Preguntas:

1. ¿Cuál es su nombre completo?
2. Teléfono: _____
3. ¿Qué edad tiene?
4. Sexo: M _____ H _____
5. ¿A qué se dedica?
6. ¿Cuántos cigarrillos fuma al día? (aplica solo a fumadores)
7. ¿Desde hace cuánto tiempo fuma? (aplica solo a fumadores)
8. ¿Cuántas bebidas alcohólicas consume al día?
9. ¿Desde hace cuánto tiempo y cada cuando consume bebidas alcohólicas?
10. ¿Tiene alguna Enfermedad?
11. ¿Ha tenido artritis aguda, gota o litiasis renal anteriormente?
12. ¿Quién de sus padres, abuelos o hermanos tienen Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, Obesidad, Sobrepeso o Dislipidemia?
13. ¿Qué medicamentos toma en forma habitual?
14. ¿Es alérgico a algún medicamento?
15. ¿Qué tipo de ejercicio realiza y con qué frecuencia?
16. Evaluación breve de la frecuencia alimentaria:
Consumo de cantidad y tipo de alimento en las 24hrs previas:
Desayuno:
Comida:
Cena: