

11205



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

**"EFECTO DEL ALOPURINOL SOBRE LA CAPACIDAD FISICA
DE PACIENTES CON HIPERURICEMIA E INSUFICIENCIA
CARDIACA SECUNDARIA A INFARTO AGUDO DEL
MIOCARDIO".**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
LA ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGIA
P R E S E N T A :
CARLOS ALBERTO TREJO NAVA

ASESOR: DR. MARCELO NOE BASAVE ROJAS

PROYECTO DE INVESTIGACION NUMERO: 2004-3501-005



IMSS

MEXICO, D. F., 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

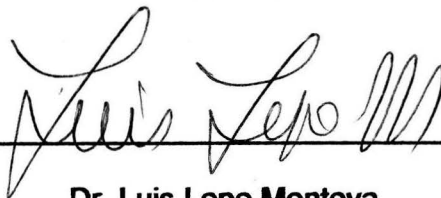
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**Efecto del alopurinol sobre la capacidad física de pacientes
con hiperuricemia e insuficiencia cardiaca secundaria a infarto
agudo del miocardio**

Autor: Dr. Carlos Alberto Trejo Nava

Vo. Bo.



Dr. Luis Lepe Montoya

Profesor Titular del Curso de Especialización en Cardiología



Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de Investigación y Educación Médicas



Dr. Marcelo Noé Basave Rojas.

Asesor y Medico Adscrito al Servicio de Hemodinamia

Proyecto de investigación número: 2004-3501-005

DEDICATORIA

“Toda construcción independientemente de las dimensiones depende de sus cimientos para sostenerse e incluso crecer”. Tú siempre serás ese sostén y de ello depende que yo crezca.....

Te Amo Gris.

“El camino se veía largo, tortuoso y en muchas ocasiones oscuro. Pero siempre hay alguien que lo ilumina, sin importantar la sombra que deja en su propia vereda”.

Gracias Mamá, por ese sacrificio.

“Tratar de ser un ejemplo requiere entre muchas otras cosas de un estímulo fuerte, para no perder el impulso de lo que haces”. Tu eres ese gran estímulo aunque no se si yo sea en realidad un ejemplo para ti. Pero lo intento y sólo puedo decirte que te quiero mucho hermano.

Jorge sigue así....

“Siempre he tenido la fortuna de una gran familia, de su apoyo; el cual es tan grande que el describirlo sustituiría todo lo redactado en este trabajo, siendo además insuficiente para expresarlo. Sólo quiero que sepan que no los olvido”.

A todos y cada uno de ustedes.

“Dr. Basave gracias por enseñarme y ser un maestro para mí.”

Carlos Alberto Trejo Nava

México, DF. 2004

INDICE

PORTADA	1
DEDICATORIAS	2
ÍNDICE	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
ANTECEDENTES	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
HIPÓTESIS	13
OBJETIVOS	14
MATERIAL Y MÉTODOS	15
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	24
REFERENCIAS	25
ANEXOS	28

"EFECTO DEL ALOPURINOL SOBRE LA CAPACIDAD FÍSICA DE PACIENTES CON HIPERURICEMIA E INSUFICIENCIA CARDIACA SECUNDARIA A INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO"

RESUMEN

OBJETIVO:

Determinar el efecto del alopurinol sobre la capacidad física de pacientes con insuficiencia cardiaca secundaria a infarto del miocardio e hiperuricemia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico al azar, doble ciego y controlado con placebo en el Centro Medico Nacional "La Raza" del IMSS, entre diciembre de 2003 y febrero de 2004. En el estudio fueron incluidos 60 pacientes con infarto del miocardio entre 7 y 28 días de evolución, fracción de expulsión ventricular izquierda (FEVI) <40%, insuficiencia cardiaca en clase funcional de la Asociación Neoyorkina del Corazón \geq II e hiperuricemia >6 mg dl⁻¹. Los pacientes fueron distribuidos en un grupo que recibió 600 mg/día de alopurinol y otro que recibió placebo durante 6 meses. A todos se les evaluó al inicio como al final del estudio la función sistólica mediante la FEVI obtenida por ecocardiograma y la capacidad física medida con los METs alcanzados en la prueba de esfuerzo. El análisis estadístico se hizo con la U de Mann-Whitney, T de Student y ANOVA.

RESULTADOS

Ambos grupos (n =30, por grupo) fueron comparables en cuanto a sus variables demográficas y clínicas básicas. Después de 6 meses de tratamiento no se observaron diferencias significativas en la FEVI de los pacientes entre los grupos (38.03 vs. 36.77, p =0.22). La capacidad física en METs de los pacientes del grupo tratado con alopurinol mejoró en comparación con el grupo placebo (4.09 vs. 3.63, p =0.002). Solo 2 pacientes tratados con alopurinol (6%) presentaron efectos adversos leves que no requirieron suspender el medicamento.

CONCLUSIÓN

Nuestros resultados indican que el alopurinol a dosis de 600 mg/día durante 6 meses no mejora la función sistólica ventricular izquierda, pero sí la tolerancia al esfuerzo físico de pacientes con hiperuricemia e insuficiencia cardiaca secundaria a infarto del miocardio. Para probar la utilidad clínica de este tratamiento es necesario evaluar su efecto sobre la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes a largo plazo.

PALABRAS CLAVE:

Insuficiencia cardiaca. Infarto del miocardio. Capacidad física. Alopurinol.

“ALLOPURINOL EFFECT ON PHYSICAL CAPACITY OF PATIENTS WITH HYPERURICEMIA HEART FAILURE SECONDARY TO MYOCARDIAL INFARCTION AND”

ABSTRACT

OBJETIVE.

Determine the effect of allopurinol on physical capacity of patients with hyperuricemia and heart failure secondary to myocardial infarction.

MATERIALS AND METHODS.

We performed a randomized, double blind, and placebo controlled clinical trial at the Centro Medico Nacional “La Raza” del IMSS, between December 2003 and February 2004. There were included in the study 60 patients within 7–28 days of evolution myocardial infarction, left ventricle ejection fraction (LVEF) <40%, heart failure with New York Heart Association (NYHA) functional class ≥II, and hiperuricemia >6 mg dl⁻¹. Patients were assigned to receive allopurinol 600 mg/day or placebo during 6 months. Systolic function assessed by the LVEF obtained with echocardiography and the physical capacity in METs reached on the stress test were measured in all patients, at the beginning and at the end of the study. The U of Mann-Whitney, T Student and ANOVA were used for statistical analysis.

RESULT.

Demographic and basal clinical variables were comparable in both groups (n =30, per group). After six months of treatment we did not observed significant differences on the LVEF of the patients among groups (38.03 vs. 36.77, p =0.22). The physical capacity in METs of the patients treated with alopurinol improved when compared with the physical capacity of the placebo group patients (4.09 vs. 3.63, p =0.002). Only 2 patients treated with allopurinol (6%) developed mild adverse reactions not requiring drug withdrawal.

CONCLUSION.

Our results suggest that 600 mg/day of allopurinol during 6 months does not improve left ventricular systolic function, but does improve the physical effort tolerance of patients with hyperuricemia and heart failure due to myocardial infarction. Indeed, it is necessary to assess the long term effect on the morbidity and mortality of this patients.

KEY WORDS:

Heart failure. Myocardial infarction. Physical capacity. Allopurinol.

1. ANTECEDENTES

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome frecuente en los países occidentales y una causa habitual de hospitalización.¹ Este síndrome es la vía final común de casi todas las cardiopatías y su principal complicación.² Casi 4 millones de personas en el mundo padecen IC, con una incidencia global para los mayores de 65 años de 30 a 130 por 1,000 habitantes.³ La principal etiología de la IC es la cardiopatía isquémica,⁴ sin embargo, su proporción varía de 36% a 83%, dependiendo del estudio realizado.^{4,6} La IC tiene una mortalidad anual del 45% a pesar de presentar una tendencia a la baja en cuanto a morbilidad.⁷

Tanto en nuestro país como en el extranjero, la primera causa de muerte corresponde a los síndromes coronarios agudos (SCA). De acuerdo con el primer registro nacional sobre SCA (RENASICA), dos terceras partes de los pacientes que acuden con dolor precordial a los departamentos de urgencias tienen alguno de éstos síndromes.⁸ En México, en 1998 la tasa de mortalidad era 70.8 por 100,000 habitantes. De estos fallecimientos, 63.4% eran secundarios a SCA. El impacto económico de los SCA se refleja en la pérdida de 1 millón/años/vida, en costos estimados en alrededor de 7 mil millones de pesos y en que afecta anualmente a 632,000 personas en edad productiva.⁸

Ante una lesión inicial el corazón activa una serie de mecanismos de compensación a fin de mantener su funcionamiento en forma adecuada. Si la lesión se perpetúa o sobrepasa cierto límite, tal compensación se torna

inadecuada y propicia en el corazón el desarrollo de alteraciones en su geometría, hemodinámica y mecanismos de contracción y relajación.

Dicho fenómeno se conoce como remodelación. La mayor parte de las **cardiopatías condicionan de manera inicial una disminución del gasto cardíaco**⁹ y se ha propuesto tres teorías para explicar los mecanismos de deterioro del funcionamiento del corazón en la IC: la neurohumoral, la inflamatoria y la del estrés oxidativo.

De acuerdo con la teoría neurohumoral, la alteración circulatoria inicial provoca la activación del sistema la renina-angiotensina-aldosterona, el aumento del tono simpático (aumenta la norepinefrina circulante) y la secreción de otras sustancias vasoactivas como los péptidos natriuréticos, la vasopresina, y **factores derivados del endotelio.**¹⁰ Esto provoca cambios hemodinámicos, hidroelectrolíticos y de la regulación del crecimiento celular. Las alteraciones hemodinámicas incluyen el aumento de las resistencias vasculares sistémicas, de la poscarga y del estrés de pared y en consecuencia al incremento de las presión diastólica final del ventrículo izquierdo; de la frecuencia cardíaca y del **consumo de oxígeno por parte del miocardio.**⁷⁻⁹ Por otra parte, el aumento en la retención de sodio y agua incrementa el volumen circulante, lo que resulta en un estímulo para el desarrollo de hipertrofia cardíaca y por ende para la **remodelación.**¹¹ El aumento en la concentración intracitoplasmática de calcio condiciona alteraciones en la relajación y favorece la expresión de genes que conducen al crecimiento celular (hipertrofia) y a la apoptosis (muerte celular programada).¹²⁻¹⁴

La teoría inflamatoria de la IC se refiere a los mecanismos de progresión de la **enfermedad.**¹⁵ Una vez que se presenta una lesión, se liberan factores quimiotácticos como las interleucinas (IL) 1, 6 y 18 y el factor de necrosis tumoral (FNT). Estas sustancias provocan disfunción contráctil del miocardio, edema pulmonar, cardiomiopatía, disfunción endotelial, alteraciones en el acoplamiento de los receptores de la adenilatociclasa, activación de oncogenes y apoptosis.¹⁶ **La atracción de células inflamatorias y la activación de enzimas** como las metaloproteinasas y las proteincinasas, altera la estructura histológica del miocardio, principalmente la relación entre el parénquima y el estroma, debido al aumento de la fibrosis intersticial y a la disminución del tejido miocárdico contráctil.

Finalmente la teoría del estrés oxidativo se fundamenta en la producción de radicales de oxígeno (RO) reactivos. El metabolismo cardiaco utiliza como **sustrato energético a los ácidos grasos**¹⁷ y las vías metabólicas que intervienen son: a) la beta oxidación b) el ciclo de los ácidos tricarbóxicos y c) la fosforilación oxidativa.¹⁸ **Una consecuencia de este metabolismo es la** producción de RO. Los más conocidos son el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), los iones hidroxilo (HO^\cdot), y los iones superóxido ($2O_2^\cdot$). En condiciones normales los RO son neutralizados por sistemas antioxidantes mitocondriales (superóxido dismutasa, y peroxidasa de glutatión) y citoplasmáticos (catalasas, selenio, ácido fólico y vitamina E).¹⁹ **Diversos estímulos dañinos como la** isquemia, la inflamación, la deficiencia de antioxidantes, el envejecimiento, y alteraciones genéticas provocan aumento en la producción, o deficiencia en la

eliminación de los RO. Esto conlleva a la peroxidación dañina de biomoléculas como los fosfolípidos y proteínas de membrana, así como a los complejos I y III de la cadena respiratoria. Esto último condiciona la deficiencia en la producción de trifosfato de adenosina (ATP) y la desviación del metabolismo a una fase anaeróbica con el consecuente aumento del lactato, acidosis metabólica; daño del material genético nuclear y mitocondrial; activación de las cascadas enzimáticas de la apoptosis; necrosis y proliferación celular. Estos fenómenos cierran el círculo vicioso de la IC manifestado por remodelación miocárdica, **alteraciones del acoplamiento excitación-contracción y arritmogénesis.**²⁰

Por una parte, en la IC disminuye la perfusión renal y se favorece la excreción renal de ácido úrico (AU). Por otra parte, la isquemia y el aumento en el metabolismo provocan aumento en la producción del AU. Para la formación y **eliminación del AU, se requiere de la acción de la enzima xantina oxidasa (XO).**²¹

El aumento de la degradación de ATP a adenosina e hipoxantina, como en el caso de la isquemia, incrementa la actividad de la XO y el aumento en la concentración de esta enzima en el corazón se asocia con depresión miocárdica, mediada por la expresión de las proteincinasas activadas por mitógeno, de la ciclooxigenasa 2, y del factor de crecimiento derivado de plaquetas.^{22,23} **Estas moléculas intervienen en la proliferación celular y activación de la apoptosis.**²⁴⁻²⁶ Durante la transformación de la hipoxantina a xantina y de ésta a AU, la reacción libera iones $2O_2$. En los casos de aumento en el metabolismo de las purinas y en aquellos en los que disminuye su

eliminación la actividad de la XO aumenta y este aumento favorece el desarrollo de un estado de estrés oxidativo.²¹

Las concentraciones altas de AU en el suero han sido asociadas con **disfunción endotelial**,²² por lo que ha sido propuesto como **marcador pronóstico** independiente de la mortalidad y el riesgo de infarto del miocardio en pacientes con **insuficiencia cardíaca**.^{23, 24} Sin embargo, no se ha determinado su relación con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.²⁵ Existe evidencia de que el tratamiento con alopurinol, o fármacos equivalentes, mejora la **función endotelial**, **especialmente en pacientes fumadores**²⁶ o con **hipercolesterolemia**.²² Se ha observado que el tratamiento con 300 mg de alopurinol, cada 24 h durante un mes, hace más eficaz el flujo sanguíneo en **pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción endotelial**.²⁸ Las dosis altas de alopurinol (mayores de 300 mg/día) parecen tener un mejor efecto.^{24, 27}

Actualmente el tratamiento de los pacientes con IC incluye el retiro, (si es posible), del estímulo nocivo causal, el ajuste dietético, la modificación de los hábitos de vida y el uso de medicamentos. La asistencia circulatoria mecánica, la resincronización biventricular y el trasplante de corazón se reservan para casos especiales. Hasta el momento los inhibidores de la XO no forman parte **de los esquemas formales de tratamiento de la IC**.²⁷⁻³⁰ Los efectos secundarios adversos del alopurinol son infrecuentes y por lo general el medicamento es bien tolerado por los enfermos. Las reacciones secundarias más frecuentes son debidas a hipersensibilidad y por lo regular remiten pocos días después de la suspensión del medicamento.

La lesión cutánea característica es una erupción pruriginosa, eritematosa, o maculopapular, algunas veces exfoliativa, urticariana, o purpúrica. Otros efectos son fiebre, mialgias, malestar general, leucopenia o leucocitosis transitorias que en general abarcan al 3% de los pacientes.³¹

De acuerdo con la evidencia disponible hasta el momento, parece probable que el efecto antioxidante del alopurinol, aunado a su aceptable perfil de seguridad, podría ofrecer un efecto clínicamente útil como tratamiento adyuvante de la IC, particularmente la secundaria a cardiopatía isquémica. Este efecto benéfico podría estar mediado por la mejoría de la función endotelial, bloqueo de la remodelación cardíaca, disminuir el efecto depresor directo al miocardio.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿El tratamiento con alopurinol puede reducir el remodelamiento cardiaco y en consecuencia mejorar la función cardiaca y la capacidad física de los pacientes con hiperuricemia e insuficiencia cardiaca secundaria a infarto del miocardio reciente?

3. HIPÓTESIS

El tratamiento con alopurinol disminuye el remodelamiento cardiaco, lo cual mejora la función cardiaca y la capacidad física de los pacientes con hiperuricemia e insuficiencia cardiaca secundaria a infarto del miocardio reciente.

4. OBJETIVOS

4.1. GENERAL

Determinar el efecto del alopurinol sobre el remodelamiento cardiaco de los pacientes con hiperuricemia e insuficiencia cardiaca secundaria a infarto del miocardio reciente.

4.2. ESPECÍFICOS

4.2.1. Determinar el efecto del alopurinol sobre la fracción de expulsión ventricular izquierda (FEVI) de éstos pacientes.

4.2.2. Determinar el efecto del alopurinol sobre la tolerancia al esfuerzo físico de éstos pacientes.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico aleatorio, doble ciego y controlado con placebo en el Servicio de Cardiología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza (HE-CMR) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Estudiamos pacientes con hiperuricemia e insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a infarto de miocardio reciente. Se definió la hiperuricemia como la concentración de ácido úrico en suero ≥ 6 mg/dl. Se consideró como insuficiencia cardíaca a la clase funcional de los pacientes \geq II, de acuerdo con la clasificación de la Asociación Neoyorkina del corazón (New York Heart Association o NYHA) ¹⁻³ y que además tuvieron fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 40\%$. El infarto del miocardio reciente fue considerado como aquel primer episodio de infarto ocurrido 7 a 28 días de antes de la inclusión de los pacientes al estudio y que fue confirmado por criterios clínicos, electrocardiográficos y por marcadores bioquímicos de daño miocárdico, de acuerdo con los criterios de la OMS.¹⁻³ Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes tratados previamente con alopurinol o con alguna contraindicación para tomarlo y los pacientes en los que el infarto fue complicado, ya sea por arritmias graves o disfunción mecánica severa o que tuvieron necesidad de revascularización urgente. Aquellos pacientes que interrumpieron el tratamiento o que no completaron el seguimiento fueron eliminados del análisis estadístico y se registraron las causas de abandono del tratamiento.

Los pacientes seleccionados fueron incorporados consecutivamente al estudio conforme fueron ingresando al hospital durante el período comprendido entre el 1° de diciembre de 2003 y el 28 de febrero de 2004 y fueron asignados al azar a alguno de dos grupos: un grupo que recibió tratamiento con 600 mg alopurinol al día durante 6 meses y otro grupo que recibió placebo por el mismo tiempo. A todos los pacientes se les hizo seguimiento mensual para confirmar la ingesta adecuada del tratamiento y para registrar posibles efectos secundarios. Todos los pacientes recibieron tratamiento farmacológico, tanto para el infarto del miocardio como para la insuficiencia cardiaca, de acuerdo con las guías de tratamiento de la Colegio Americano de Cardiología (ACC) y **la Sociedad Americana del Corazón (AHA)²⁷ y a criterio de sus cardiólogos** tratantes. Tanto los pacientes como los médicos que registraron las variables clínicas a lo largo del estudio desconocían el tratamiento al que los pacientes fueron asignados (alopurinol vs. placebo) y un investigador independiente colectó la información a partir de los expedientes clínicos y de los informes oficiales de los estudios de gabinete.

Al inicio del estudio se registraron las variables demográficas de los pacientes (edad y sexo), si presentaban algún factor de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia y diabetes mellitus), el tiempo de evolución del infarto del miocardio al momento de ser incluidos en el estudio, si el infarto había sido tratado con fibrinólisis y el estado, tanto clínico como hemodinámico con el que ingresaron al hospital de acuerdo con la **clasificación de Killip-Kimbal.**³ **Antes de iniciar el tratamiento con alopurinol**

o placebo y al final de los 6 meses de seguimiento se hicieron las siguientes mediciones a todos los pacientes: la FEVI, mediante ecocardiografía bidimensional transtorácica y la capacidad física, a través de una prueba de esfuerzo sobre tapiz rodante, de bajo nivel y limitada por síntomas, de acuerdo a las recomendaciones del ACC y de la AHA para pacientes con infarto del miocardio reciente.²⁷ También se les midieron en el suero sanguíneo las concentraciones de ácido úrico, glucosa colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos. Se compararon los resultados obtenidos antes del tratamiento con los registrados a los 6 meses del mismo. El tamaño de la muestra calculó con la fórmula $n=2[(z_{\alpha}+z_{\beta})\sigma/\Delta]^2$ que determina la n necesaria para comparar medias, con $\alpha=0.05$ (dos colas), potencia =0.8 y para el efecto esperado (Δ) de cada variable independiente (ácido úrico, FEVI y capacidad física en METs). La mayor n calculada resultó ser de 28 pacientes por grupo y fue la empleada en el presente trabajo.

El análisis estadístico se hizo con ayuda del programa SPSS para Windows versión 12.0. Se utilizó estadística descriptiva con medias y desviaciones estándar para las variables numéricas y proporciones para las variables categóricas. Para comparar las variables basales entre los grupos de tratamiento se aplicó la prueba de la U de Mann-Whitney en el caso de las variables categóricas y la T de Student en el caso de las variables numéricas. Las diferencias en las variables de interés, antes y después del tratamiento, se analizaron mediante ANOVA. Fueron considerados como estadísticamente

significativos los valores de $p < 0.05$. El presente trabajo se apegó a los requerimientos bioéticos nacionales e internacionales para la realización de investigación en humanos; fue aprobado por el Comité de Investigación del hospital y todos los pacientes estudiados firmaron una carta de información y consentimiento de participar en el proyecto antes de ser incluidos.

6. RESULTADOS

Un total de 68 pacientes reunió los criterios de selección y fueron divididos por igual para recibir tratamiento con alopurinol o placebo. Cuatro pacientes de cada grupo fueron eliminados del análisis (2 por suspensión del tratamiento que no se debió a la aparición de efectos adversos y 6 por no acudir a las revisiones mensuales o no completar las mediciones de control a los 6 meses de seguimiento). El grupo tratado con alopurinol quedó conformado por 8 mujeres (27%) con edad media de 67.38 ± 8.02 años y 22 hombres (73%) con media de edad 62.77 ± 8.69 años. En el grupo que recibió placebo, 9 pacientes (30%) fueron mujeres con edad de 59.33 ± 3.94 años y fueron 21 hombres (70%) con 65.38 ± 9.61 años de edad. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a distribución por sexo ni la edad entre ambos grupos (Tabla 1). En relación a la presencia de factores de riesgo cardiovascular la proporción de pacientes con diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo e hipertensión arterial sistémica fue comparable en ambos grupos (Tabla 1). Tampoco se observó una diferencia significativa en cuanto al tiempo de evolución del infarto entre los pacientes tratados con alopurinol y los que recibieron placebo. Las determinaciones basales de la FEVI y las concentraciones séricas de ácido úrico, glucosa, colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos fueron similares en ambos grupos (Tabla 1). La localización del infarto del miocardio también fue similar en ambos grupos y la región más frecuentemente comprometida fue la anteroseptal. La capacidad física de los pacientes medida en METs fue significativamente mayor y el antecedente de

tratamiento del infarto con fibrinólisis fue más común en el grupo tratado con alopurinol que en el grupo que recibió placebo (3.13 ± 0.45 vs. 2.89 ± 0.34 , $P = 0.02$ y 34% vs. 27% , $P = 0.01$, respectivamente). La clasificación de Killip-Kimbal de los pacientes incluidos en el estudio fue I o II y se distribuyeron en proporciones similares en ambos grupos ($P = 1.00$). No hubo pacientes con clasificación III o IV.

La Tabla 2 muestra los resultados en la concentración sérica de ácido úrico, en la FEVI y en los METs obtenidos a los 6 meses de seguimiento. Tal como se observa en la Figura 1, se registró una disminución estadísticamente significativa en la concentración sérica del ácido úrico de los pacientes del grupo tratado con alopurinol, comparados con los del grupo que recibió placebo (6.55 ± 0.59 vs. 8.40 ± 0.63 , $P < 0.001$). La Figura 2 muestra que la FEVI mejoró ligeramente de 36.97 ± 4.71 a 38.03 ± 4.55 en el grupo tratado con alopurinol, sin embargo, la diferencia de la FEVI entre ambos grupos a los 6 meses no fue estadísticamente significativa (38.03 ± 4.55 vs. 36.77 ± 3.17 , $P = 0.22$). Finalmente en la Figura 3 se muestra que la capacidad física medida en METs mejoró en los pacientes de ambos grupos, pero la mejoría fue mayor en el grupo que recibió alopurinol que en el grupo con placebo (4.09 ± 0.72 vs. 3.63 ± 0.28 , $P = 0.002$). Solamente 2 pacientes del grupo que recibió alopurinol (6%) presentaron náusea, mialgias y artralgias leves como efectos adversos del tratamiento con alopurinol y no requirieron suspender el medicamento. No se registraron eventos adversos en el grupo tratado con placebo.

7. DISCUSION

La participación del estrés oxidativo en el fenómeno de la remodelación cardiaca y en el desarrollo de la insuficiencia cardiaca ha sido objeto de **investigación activa en los últimos años.**^{1, 2, 7, 9, 14, 15, 19, 20} **La producción del** estrés oxidativo se ha relacionado con varios factores, entre los que se encuentra el aumento en la producción de radicales libres secundario al **incremento en la actividad de la xantinoxidasa.**²⁰⁻²³ **Por otra parte, la** hiperuricemia ha sido sugerida como un factor de riesgo coronario modificable, adicional a los tradicionalmente conocidos. En algunos estudios se ha observado que la hiperuricemia se asocia con la progresión de la remodelación **cardiaca en pacientes con IC.**^{20, 21}

Anker y colaboradores estudiaron el valor pronóstico del ácido úrico en 112 pacientes con IC en espera de trasplante cardiaco. En dicho trabajo, los investigadores evaluaron prospectivamente a 12 meses el estado hemodinámico, metabólico y funcional de los pacientes y concluyeron que la hiperuricemia es de un factor de riesgo independiente para la progresión de la **enfermedad cuando la concentración de ácido úrico superaba los 564 $\mu\text{mol/L}$.**²³ Este proceso podría ser secundario al aumento en la remodelación cardiaca mediada por el incremento en el estrés oxidativo inducido por la mayor actividad de la xantinoxidasa. Otros estudios también demuestran los efectos deletéreos del ácido úrico en pacientes con insuficiencia cardiaca, principalmente en cuanto a la función endotelial, particularmente cuando se **asocia con otros factores de riesgo como el tabaquismo.**²⁰⁻²⁶ **Se han llevado**

a cabo estudios con muestras pequeñas de pacientes, en los que se ha evaluado el efecto del alopurinol sobre la disfunción endotelial y los resultados **de algunos de ellos sugieren que puede ser de beneficio.**^{22, 26} Teóricamente, el aumento de niveles sericos de ácido úrico indican un incremento en la actividad de la xantinaoxidasa que a su vez se relaciona con un efector depresor directo al miocardio y producción de radicales libres de oxígeno con desequilibrio en la regulación del estrés oxidativo. Esto favorecería la expresión de protooncogenes y daño al material genético con producción de apoptosis y proliferación; perpetuando el fenómeno de remodelación, finalmente progresión de la enfermedad. Al momento y hasta donde los autores tenemos conocimiento, el presente trabajo es el primero diseñado para valorar si el empleo de un inhibidor de la xantinaoxidasa como el alopurinol puede mejorar la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo de pacientes con infarto del miocardio y por lo tanto repercutir favorablemente en la capacidad física de los enfermos.

De acuerdo con lo esperado, el tratamiento con alopurinol produjo una reducción significativa en la concentración sérica de ácido úrico a 6 meses. Aunque los resultados no mostraron una mejoría significativa en la función sistólica ventricular izquierda de los pacientes tratados con alopurinol, el mayor incremento de los METs alcanzados durante la prueba de esfuerzo por los pacientes tratados con alopurinol en comparación con los que recibieron placebo, sugiere que el medicamento puede ofrecer cierta mejoría de la capacidad física y por lo tanto de la clase funcional de los enfermos. A pesar

de la inhibición de la xantina oxidasa y un menor estrés oxidativo no parece haber modificación de la remodelación cardíaca y por ende de la función sistólica. Además se presentó un 6% de efectos adversos al administrar dosis de 600 mg/día de alopurinol, algo mayor a lo reportado en la literatura. A pesar de lo cual para evaluar la utilidad clínica del alopurinol como parte del tratamiento de la IC aun es necesario conducir investigaciones adicionales, en grupos mayores de pacientes y con seguimientos más prolongados, a fin de valorar su efecto a largo plazo en la mortalidad, la progresión de la enfermedad, el número de internamientos por descompensación hemodinámica, la calidad de vida de los pacientes, etc.

8. CONCLUSIONES

Los resultados del presente trabajo indican que el tratamiento con alopurinol a dosis de 600 mg/día durante 6 meses no mejora la función sistólica ventricular izquierda, pero sí la tolerancia al esfuerzo físico de pacientes con hiperuricemia e insuficiencia cardiaca secundaria a infarto del miocardio. Para probar la utilidad clínica del alopurinol en este tipo de pacientes, es necesario evaluar su efecto a largo plazo sobre la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad en este tipo particular de pacientes.

9. REFERENCIAS

1. Patel AR, Constan MA. En: **Valoración del paciente con insuficiencia cardiaca**. En: Crawford MH, DiMarco JO, Asplund KJ, Carabello BA, Drexler H, Falk E, et al **Cardiología**. Ediciones Harcourt. Primera edición 2002 Madrid, España.
2. Colucci WS, Braunwald E. En: **Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca**. En: Braunwald E, Antman EM, Barold SS, Bittl JA, Bonow RO, Boudoulas H, et al. **Tratado de Cardiología**. Interamericana McGraw-Hill. Quinta edición 1999 México, Distrito Federal.
3. Cowie MF, Mosterd A, Word DA. **Epidemiology of heart failure**. Eur Heart J. 1997; 18:208-225.
4. Lip GYH, Gibbs GR, Beevers DG. **ABC of heart failure: Aetiology**. BMJ 2000; 320:104-107.
5. Benedict CR, Shelton B, Jhonstone DE, Francis G, Greenberg B, Konstam M, et al. **Study SOLVD. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction**. Circulation 1996;94:690-7.
6. Rodeheffer RJ, Redfield MM. In: **Congestive heart failure: diagnosis, evaluation, and surgical therapy**. In: Murphy JG, Appleton CP, Behrens T, Berger PB, Bradi PA, Breen JF, et al. **Mayo Clinic Cardiology Review**. Lippincott Williams and Wilkins. Second edition 2000 Philadelphia, USA.
7. Jessup M, and Brozena S. **Heart Failure**. N Engl J Med. 2003; 348:2007–2019.
8. Grupo cooperativo del consenso. **Primer consenso mexicano sobre los síndromes isquémicos coronarios agudos sin elevación del segmento ST [angina inestable e infarto no Q]** Sociedad Mexicana de Cardiología. Arch Cardiol Med 2002; 72(suppl 2):S5-S44.
9. Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GYH. **ABC of Heart failure: Pathophysiology**. BMJ 2000; 320:167–171.
10. Schrier RW, Abraham WT. **Hormones and Hemodynamics in heart failure**. N Engl J Med 1999; 341:577-585.

11. Aguilar Romero R, Chávez Domínguez R, Enciso Muñoz JM, Hernández García H, Meaney Mendeolea E, Mendirichiaga Orozco R, et al. **Insuficiencia Cardíaca**. *Rev Mex Cardiol* 2000; 11:224-234.
12. Weber KT. **Aldosterone in congestive heart failure**. *N Engl J Med* 2001; 345:1689-1697.
13. Yancy CW. **Clinical trials of β Blockers in heart failure: A class review**. *Am J Med* 2001; 110:7S-10S.
14. McMurray J, Pfeffer MA. **New therapeutic options in congestive heart failure: part I**. *Circulation* 2002; 105:2099-2106.
15. McMurray J, Pfeffer MA. **New therapeutic options in congestive heart failure: part II**. *Circulation* 2002; 105:2223-2228.
16. Mann DL. **Inflammatory mediators and the failing heart**. *Circ Res* 2002; 91:988-998.
17. Sack MN, Harrington LS, Jonassen AK, Mjos OD, Yellon DM. **Coordinate regulation of metabolic enzyme encoding genes during cardiac development and following carvedilol therapy in spontaneously hypertensive rats**. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14:31-39.
18. Mayes PA. En: **El ciclo del ácido cítrico: catabolismo de la acetil-coenzima A**. En: Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. *Bioquímica de Harper*. Manual Moderno 2001 México Distrito Federal.
19. Mak S, Newton GE. **The oxidative stress hypothesis of congestive heart failure**. *Chest* 2001; 120:2035-2046.
20. Marín García J, Goldenthal MJ. **La mitocondria y el corazón**. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55:1293-1310.
21. Hare JH, Johnson RJ. **Uric Acid predicts clinical outcomes in heart failure**. *Circulation* 2003; 107:1951-1953.
22. Cardillo C, Kilcome C, Cannon R, Quyyumi AA, Panza J. **Xantine oxidase inhibition with oxypurinol improves endothelial vasodilator function in hypercholesterolemic but not in hypertensive patients**. *Hypertension* 1997; 30: 57-63

23. Anker SD, Wolfram D, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, et al. **Uric acid and survival in chronic heart failure.** *Circulation* 2003; 107:1991-1997.
24. Struthers AD, Donnan PT, Lindsay P, McNaughton D, Broomhall J, MacDonald TM. **Effect of allopurinol on mortality and hospitalizations in chronic heart failure: a retrospective cohort study.** *Heart* 2002; 87:229-234.
25. Bruce OF, Martin LG, Kannel WB, Levy D. **Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham heart study.** *Ann Inter Med* 1999; 131:7-13.
26. Colin AJ, Butler R, Hill A, Belch JF, Struthers AD. **Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure.** *Circulation* 2002; 106:221-226.
27. Becker DW, Chin MH, Cinquegrane MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG. **ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult.** 2001. www.acc.org/clinical/guidelines/failure/index.html.
28. Remme WJ and Swedberg K. **Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure.** *Eur Heart J* 2001; 22:1527-1560.
29. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. **Myocardial Infarction Redefined—A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction.** *JACC* 2000; 36:959-969.
30. Little WC, Braunwald E. En: **Valoración de la Función cardiaca.** En: Braunwald E, Antman EM, Barold SS, Bittl JA, Bonow RO, Boudoulas H, et al. **Tratado de Cardiología.** Interamericana McGraw-Hill. Quinta edición 1999 México Distrito Federal.
31. Insel A. Paul. **Analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, y fármacos antigotosos;** En: Hardman JG, Molinoff PB, Ruddon RW **Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Goodman and Gilman.** Interamericana McGraw-Hill. Novena Edición 1996, México Distrito Federal.

10. ANEXOS

10.1. TABLAS

TABLA 1

Variables	Grupo con alopurinol n=30	Grupo con placebo n=30	P=
Sexo (hombres/mujeres)	21/9	22/8	0.78 ^a
Edad (años) ^b	63.5 ± 8.7	64.0 ± 8.6	0.49 ^c
Tabaquismo (%)	27	34	0.05 ^a
Hipertensión arterial sistémica (%)	34	27	0.07 ^a
Diabetes mellitus (%)	33	28	0.19 ^a
Dislipidemia (%)	32	29	0.17 ^a
Fibrinólisis (%)	34	27	0.01 ^a
Evolución del IAM (días)	7.17 ± 1.84	6.17 ± 1.34	0.19 ^c
FEVI en (%) ^b	36.97 ± 4.71	36.67 ± 3.17	0.85 ^c
METs (1 MET =3.5 ml O ₂ kg ⁻¹ min ⁻¹) ^b	3.13 ± 0.45	2.89 ± 0.34	0.02 ^c
Glucosa (mg/dL) ^b	136.40 ± 56.30	138.73 ± 50.45	0.87 ^c
Ácido úrico (mg/dL) ^b	8.38 ± 0.42	8.24 ± 0.73	0.37 ^c
Colesterol total (mg/dL) ^b	183.30 ± 38.59	192.57 ± 33.55	0.33 ^c
LDL (mg/dL) ^b	130.87 ± 31.87	149.10 ± 27.24	0.15 ^c
HDL (mg/dL) ^b	36.83 ± 6.66	38.93 ± 6.67	0.79 ^c
Triglicéridos (mg/dL) ^b	164.03 ± 42.09	153.00 ± 24.70	0.22 ^c

Tabla 1. Diferencias en las variables demográficas, clínicas y bioquímicas en estado basal de los pacientes asignados a los grupos de tratamiento con alopurinol y con placebo. ^aPrueba U de Mann Whitney, ^bValores expresados como media ± desviación estándar y ^cPrueba T para muestras independientes. IAM =infarto agudo del miocardio; FEVI =fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; MET =equivalente metabólico; LDL =lipoproteínas de baja densidad y HDL =lipoproteínas de alta densidad.

TABLA 2

Variables	Mediciones	Grupos de tratamiento		P
		Alopurinol	Placebo	
Ácido úrico	Basal	8.38 ± 0.42	8.24 ± 0.73	=0.37
	6 meses	6.55 ± 0.59	8.40 ± 0.63	<0.001
FEVI	Basal	36.97 ± 4.71	36.77 ± 3.17	=0.85
	6 meses	38.03 ± 4.55	36.77 ± 3.17	=0.22
METs	Basal	3.13 ± 0.45	2.89 ± 0.34	=0.02
	6 meses	4.09 ± 0.72	3.63 ± 0.28	=0.002

Tabla 2. Prueba de ANOVA para comparar las variables de interés entre los grupos de estudio, tanto en estado basal como a los 6 meses de seguimiento. FEVI =fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; MET =equivalente metabólico.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

10.2. FIGURAS

FIGURA 1

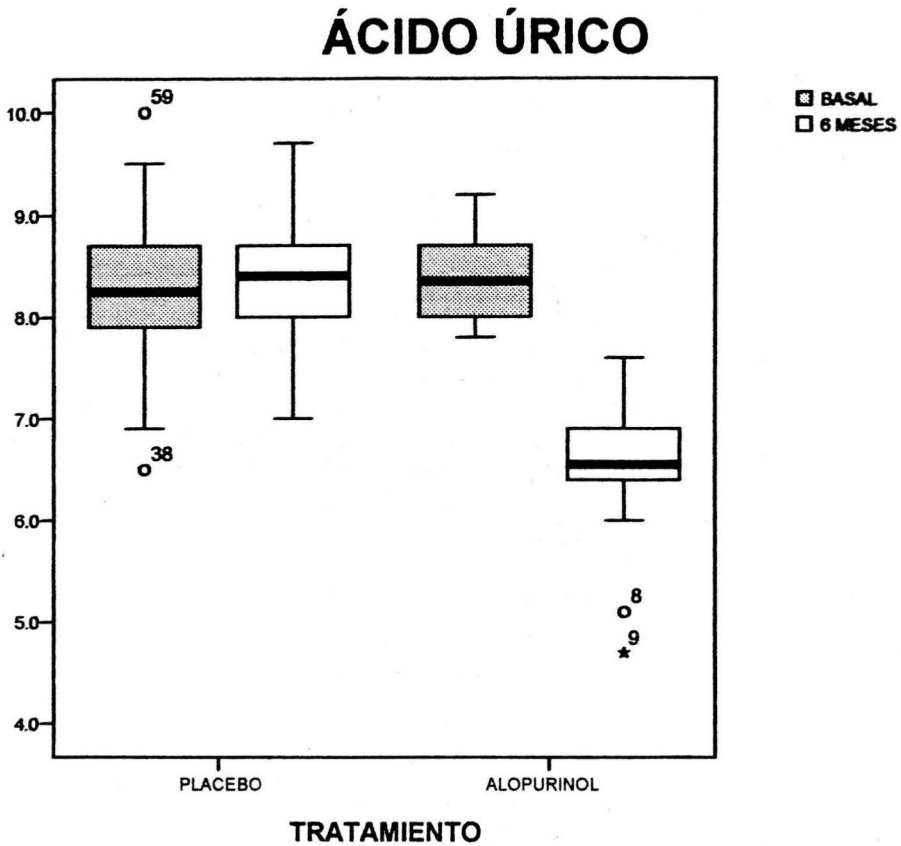


Figura 1. Gráfica de cajas que muestra la comparación de la concentración sérica de ácido úrico al inicio del estudio (basal) y a los 6 meses de seguimiento entre los grupos de pacientes tratados con placebo o con alopurinol.

FIGURA 2

FEVI

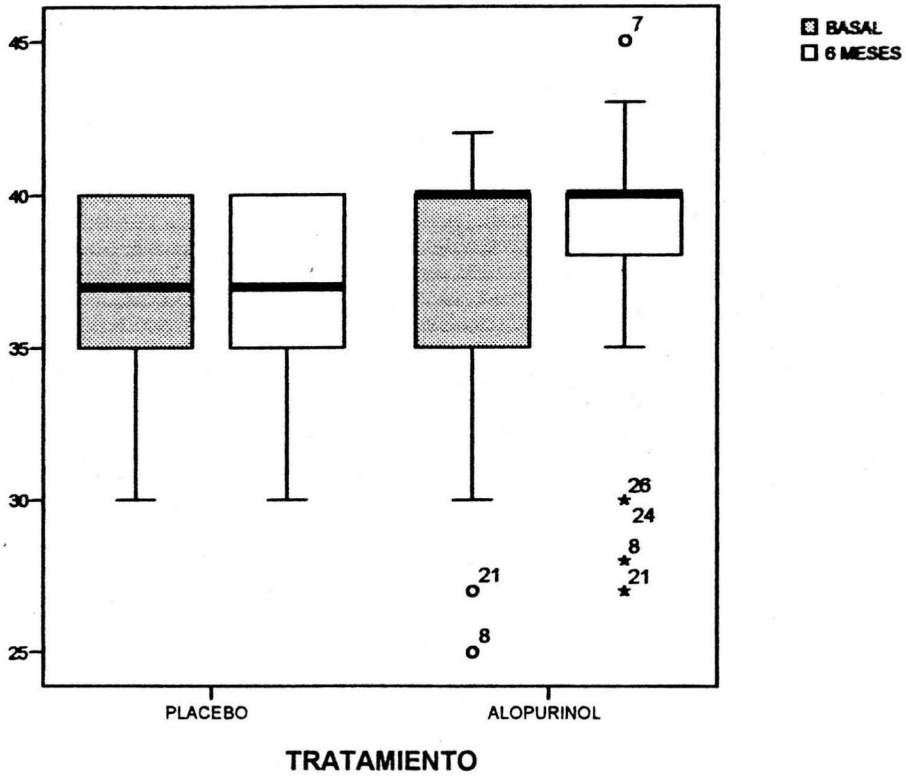


Figura 2. Gráfica de cajas que muestra la comparación de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo al inicio del estudio (basal) y a los 6 meses de seguimiento entre los grupos de pacientes tratados con placebo o con alopurinol.

FIGURA 3

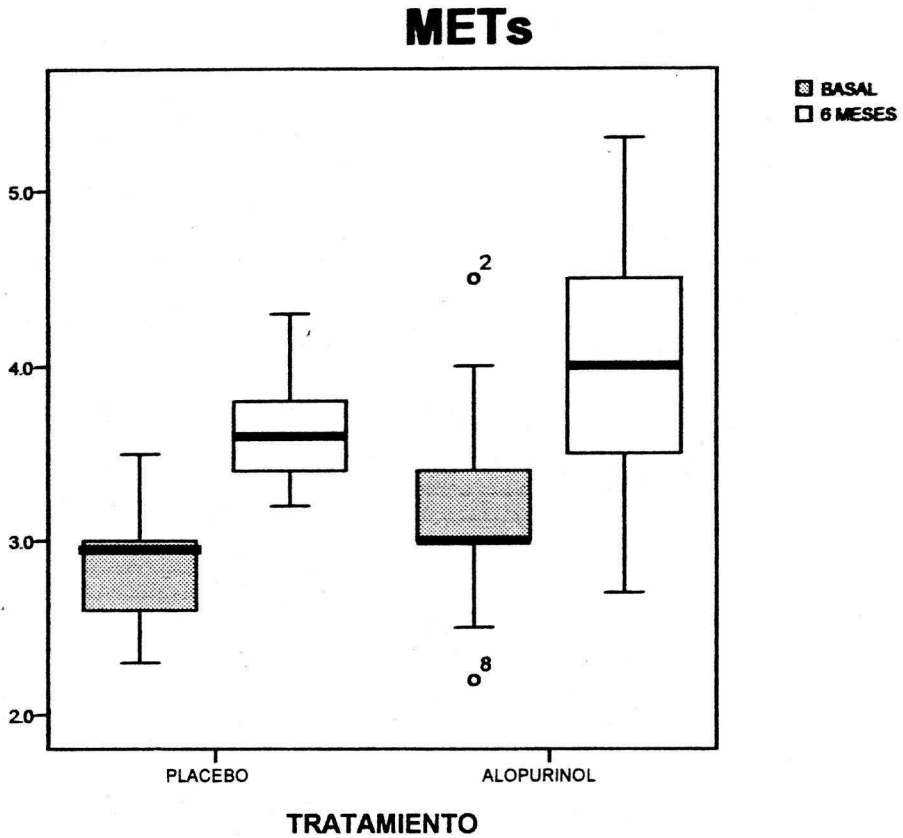


Figura 3. Gráfica de cajas que muestra la comparación de Los equivalentes metabólicos al inicio del estudio (basal) y a los 6 meses de seguimiento entre los grupos de pacientes tratados con placebo o con allopurinol.