

Alopurinol y su potencial efecto cardioprotector: una revisión narrativa

Allopurinol and Its Potential Cardioprotective Effect: A Narrative Review

CARLOS MANUEL RESTREPO-GUETTE¹, JUAN CAMILO GARCÍA-DOMÍNGUEZ², GABRIELA FERNÁNDEZ³, ELÍAS FORERO⁴, FRANK BALDOVINO⁵, KATHERIN PERTUZ⁵

RESUMEN

El alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa utilizado tradicionalmente para la gota y la hiperuricemia, ha surgido como un potencial agente cardioprotector. Los estudios experimentales y clínicos sugieren que sus beneficios se extienden más allá de la reducción del ácido úrico, y abarcan la modulación del estrés oxidativo, la disfunción endotelial y el remodelado miocárdico. Aunque los grandes ensayos aleatorizados en la población general han tenido resultados neutros, algunos análisis exploratorios y estudios en subgrupos clínicos han mostrado hallazgos potencialmente favorables en pacientes con hiperuricemia, enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca.

La eficacia cardiovascular del alopurinol parece depender del fenotipo metabólico y de la carga oxidativa-inflamatoria del paciente. Su función se extiende más allá de la reducción de urato, actuando como un modulador redox y metabólico. Se necesitan ensayos clínicos estratificados adicionales para confirmar sus beneficios en poblaciones cardiorrenometabólicas de alto riesgo.

Palabras clave: Alopurinol - Inhibición de la xantina oxidasa - Protección cardiovascular - Estrés oxidativo - Disfunción endotelial - Insuficiencia cardíaca.

ABSTRACT

Allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor traditionally used for gout and hyperuricemia, has emerged as a potential cardioprotective agent. Experimental and clinical studies suggest that its benefits extend beyond urate reduction, encompassing modulation of oxidative stress, endothelial dysfunction, and myocardial remodeling. While large randomized trials in the general population have shown neutral results, some exploratory analyses and subgroup studies have suggested potentially favorable findings in patients with hyperuricemia, chronic kidney disease, or heart failure.

The cardiovascular efficacy of allopurinol appears to depend on the metabolic phenotype and oxidative-inflammatory burden of the patient. Its role extends beyond urate lowering, acting as a redox and metabolic modulator. Further stratified clinical trials are needed to confirm its benefits in high-risk cardiorenal-metabolic populations.

Key words: Allopurinol - Xanthine oxidase inhibition - Cardiovascular protection - Oxidative stress - Endothelial dysfunction - Heart failure

INTRODUCCIÓN

El alopurinol, un inhibidor competitivo de la xantina oxidasa (XO), se ha utilizado durante más de seis décadas en el tratamiento de la hiperuricemia y la gota. Sin embargo, su posible papel como agente cardioprotector ha despertado un creciente interés en los últimos años, dada la evidencia que relaciona el ácido úrico sérico

(AUS) con la disfunción endotelial, el estrés oxidativo, la rigidez arterial, la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE). (1-4) Desde una perspectiva fisiopatológica, la XO es una fuente clave de especies reactivas de oxígeno (ROS), y su inhibición por alopurinol podría mejorar la biodisponibilidad de óxido nítrico, reducir la inflamación vascular y atenuar el remodelado miocárdico. (5-7)

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:336-347. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21028>

Recibido: 29/11/2025 - Aceptado: 18/05/2026

Dirección para correspondencia: Carlos Manuel Restrepo-Guette - Correo electrónico: drcarlosrestrepo@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

²Cardiología, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia; Hospital Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

³Departamento de Medicina Interna, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia; Hospital Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

⁴Departamento de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

⁵Residencia de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

Los primeros estudios clínicos sugirieron beneficios estructurales y vasculares del alopurinol, incluyendo mejoría de la función endotelial y reducción de la masa ventricular izquierda. (5,6) Sin embargo, los resultados de ensayos clínicos aleatorizados recientes, como ALL-HEART, no demostraron una reducción significativa en los eventos cardiovasculares mayores en pacientes con enfermedad isquémica estable. (8,9) Este hallazgo ha generado debate sobre si los posibles efectos beneficiosos del alopurinol dependen del contexto clínico (hiperuricemia severa, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica) en lugar de ser universales. (1,10)

Por otro lado, los metaanálisis y estudios de cohortes continúan mostrando asociaciones favorables entre la reducción del AUS y la mejoría en marcadores subclínicos de daño cardiovascular. (11-15) Además, investigaciones recientes en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp) sugieren que la combinación de alopurinol con verinurad no mejoran los síntomas y la capacidad funcional. (16)

A ello se suma la evidencia proveniente de grandes cohortes poblacionales: en el estudio sueco AMORIS, Ding et al. hallaron que las concentraciones elevadas de ácido úrico se asociaron con un mayor riesgo de fibrilación auricular de novo, ampliando el espectro de desenlaces cardiovasculares potencialmente vinculados al metabolismo del urato. (2)

En el plano de la inferencia causal, los análisis de randomización mendeliana y los estudios epidemiológicos de gran escala sugieren una posible participación del ácido úrico en el riesgo cardiovascular, aunque la magnitud del beneficio clínico derivado de su reducción farmacológica sigue siendo incierta. (4,17)

En este contexto, la presente revisión narrativa tiene como objetivo sintetizar la evidencia más reciente sobre los efectos cardiovasculares del alopurinol, integrando hallazgos fisiopatológicos, clínicos y epidemiológicos para discutir su posible rol en la prevención y el manejo de enfermedades cardiovasculares desde una perspectiva interdisciplinaria que abarca la cardiología, la medicina interna, la reumatología y la epidemiología clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa sobre los posibles efectos cardiovasculares del alopurinol. Se buscaron publicaciones en PubMed/MEDLINE, Embase, LILACS, Cochrane Library y Google Scholar, en inglés y español, entre enero de 2015 y Noviembre de 2025, con última búsqueda el 1 de Noviembre de 2025. Se emplearon términos MeSH, Emtree y términos libres relacionados con alopurinol, inhibición de la xantina oxidasa y desenlaces cardiovasculares; las estrategias completas se presentan en el Apéndice suplementario.

Se incluyeron ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios de randomización mendeliana, protocolos y artículos de opinión relevantes, priorizando desenlaces cardiovasculares, biomarcadores y mecanismos fisiopatológicos. Se excluyeron duplicados, resúmenes de congresos, cartas sin datos primarios, artículos sin texto completo y estudios sin información cardiovascular

pertinente. Los tres primeros autores realizaron de forma independiente el cribado de títulos, resúmenes y textos completos, resolviendo discrepancias por consenso. De 1.316 registros identificados, 20 fueron incluidos en la síntesis narrativa (Figura 1).

RESULTADOS

1. Fisiopatología y mecanismos cardioprotectores del alopurinol

El potencial efecto cardioprotector del alopurinol se basa en la inhibición de la XO, una enzima clave en el metabolismo de las purinas que convierte hipoxantina en xantina y posteriormente en ácido úrico, generando radicales superóxido y peróxido de hidrógeno como subproductos. (1) Este proceso contribuye al estrés oxidativo vascular, uno de los mecanismos fisiopatológicos más relevantes en el desarrollo de disfunción endotelial, hipertrofia miocárdica y la progresión de la aterosclerosis. (4,5,7)

a. Modulación del estrés oxidativo y la disfunción endotelial

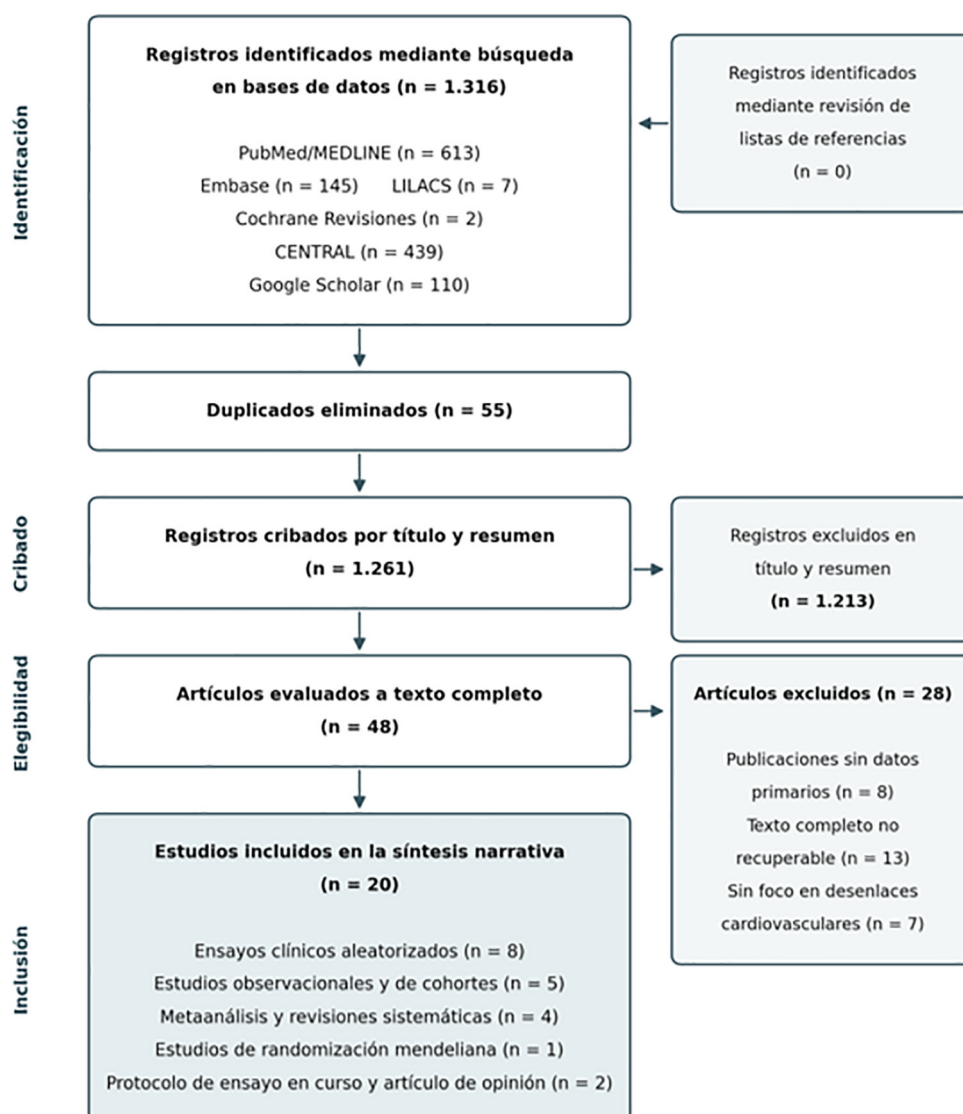
Varios estudios han demostrado que la inhibición de la XO reduce de manera significativa la producción de ROS, mejora la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) y restaura la función endotelial. (6,7) En un ensayo controlado, Borgi et al. evaluaron el efecto de los agentes reductores de urato sobre la función endotelial (6). Por su parte, Gaffo et al. observaron un descenso de la presión arterial con alopurinol en adultos jóvenes en un ensayo cruzado. (18) De manera similar, la revisión sistemática de Alem et al. mostró mejoras consistentes en los marcadores de función endotelial y rigidez arterial en pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica. (7)

La reducción de ROS inducida por el alopurinol también puede limitar la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), disminuir la activación plaquetaria y atenuar la inflamación endotelial-factores que en conjunto contribuyen a un microambiente vascular más estable. (1)

b. Efectos sobre la hipertrofia ventricular y el remodelado miocárdico

El estrés oxidativo generado por la XO participa directamente en la señalización miocárdica prohipertrofica a través de vías como las proteincinasas activadas por mitógenos (MAPK) y el factor nuclear kappa B (NF-κB). En el ámbito clínico, Rutherford et al. evaluaron el efecto del alopurinol sobre la masa ventricular izquierda en pacientes en hemodiálisis. (5) Estos hallazgos son coherentes con el marco fisiopatológico que vincula la actividad de la XO con la fibrosis intersticial y el estrés oxidativo miocárdico. (1)

La hipótesis del remodelado oxidativo reversible propone que la reducción sostenida del estrés oxidativo mediante alopurinol puede revertir parcialmente la

Fig. 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios incluidos en la revisión narrativa.

hipertrofia ventricular izquierda y mejorar la eficiencia miocárdica, particularmente en etapas tempranas de la insuficiencia cardíaca. (5,7)

c. Influencia en la inflamación y el metabolismo energético miocárdico

El exceso de ácido úrico y el aumento de la actividad de la XO activan el inflamasoma NLRP3, promoviendo una respuesta inflamatoria sistémica y local que acelera la lesión endotelial y la aterogénesis (1). Se ha propuesto que el alopurinol modula positivamente el equilibrio redox y reduce la expresión de citocinas proinflamatorias como la interleuquina 1 β (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α). (1)

Además, al limitar la generación de ROS, el alopurinol optimiza el metabolismo energético miocárdico,

promueve la fosforilación oxidativa y reduce el consumo de oxígeno durante el trabajo cardíaco. (1) Este mecanismo podría explicar los beneficios hemodinámicos descritos en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER) en algunos subgrupos de pacientes hiperuricémicos. (19)

d. Efecto sobre la comorbilidad metabólica y renal

La hiperuricemia está estrechamente vinculada al síndrome cardiorrenometabólico, caracterizado por resistencia a la insulina, inflamación de bajo grado y disfunción endotelial persistente. (4) En este contexto, el alopurinol puede ejercer un efecto pleiotrópico, mejorar el control metabólico y renal, y reducir la progresión de la nefropatía y la sobrecarga cardíaca secundaria. (5,13) Estos mecanismos integrados res-

paldan su potencial como herramienta terapéutica en la prevención secundaria del daño cardiovascular en pacientes con gota, enfermedad renal crónica (ERC) o riesgo metabólico elevado.

2. Evidencia clínica sobre los efectos cardiovasculares del alopurinol

El posible beneficio cardiovascular del alopurinol ha sido explorado durante las últimas dos décadas mediante estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y metaanálisis con resultados heterogéneos. La evidencia actual sugiere que, aunque el alopurinol mejora parámetros intermedios como la función endotelial, la masa ventricular izquierda o la capacidad funcional, no ha demostrado de manera concluyente una reducción de los MACE en la población general con enfermedad cardiovascular establecida.

a. Ensayos clínicos aleatorizados

El estudio ALL-HEART sigue siendo el más grande hasta la fecha sobre el tema. Incluyó 5721 pacientes ≥ 60 años con enfermedad coronaria estable y sin antecedentes de gota, asignados aleatoriamente a recibir alopurinol (600 mg/día) o atención habitual. Después de un seguimiento mediano de 4,8 años, no se observaron diferencias significativas en el desenlace compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Estos resultados se interpretaron como evidencia de que la inhibición de la XO no proporciona un beneficio cardiovascular universal, y que su impacto puede depender del fenotipo clínico y metabólico del paciente. (8)

En el ensayo EXACT-HF, que incluyó pacientes con ICFEe hiperuricemia, el alopurinol redujo los niveles séricos de ácido úrico. Sin embargo, tuvo un efecto clínicamente neutro, sin demostrar mejoría significativa en el desenlace primario, ni en síntomas, calidad de vida ni remodelado ventricular. (19) Estos hallazgos sugieren que, aunque el alopurinol reduce eficazmente el ácido úrico, su traducción clínica en términos de función cardíaca puede requerir condiciones fisiopatológicas específicas como estrés oxidativo elevado o disfunción endotelial severa.

Más recientemente, el estudio ALL-VASCOR, fue diseñado para evaluar si el alopurinol en dosis altas (200-500 mg/día) en pacientes con alto riesgo cardiovascular pero sin gota podría modificar marcadores de rigidez arterial y masa ventricular izquierda. Aunque los resultados finales están pendientes de publicación, los reportes preliminares indican un efecto neutro sobre desenlaces clínicos mayores, pero mejoras modestas en parámetros hemodinámicos subclínicos. (10)

Finalmente, en el contexto de la ICFEe, el estudio de Kitzman et al. analizó la combinación de verinurad + alopurinol para potenciar la reducción del ácido úrico y el estrés oxidativo. Se observó reducción de los niveles séricos de ácido úrico y mostró cambios modestos en algunos parámetros funcionales; sin em-

bargo, no demostró beneficios clínicos significativos en los desenlaces cardiovasculares evaluados. (16) Esto pone en duda que la inhibición combinada del metabolismo del urato podría ser más efectiva que el bloqueo aislado de la XO.

b. Estudios observacionales y de cohortes

Grandes estudios poblacionales han descrito asociaciones entre el uso de alopurinol y menor incidencia de eventos cardiovasculares, aunque es posible la presencia de confusión residual. En la cohorte de Drivelegka et al. la terapia continua con alopurinol en pacientes con gota incidente se asoció con una reducción del 15-20% en la incidencia de síndrome coronario agudo, particularmente entre aquellos que alcanzaron niveles de ácido úrico < 6 mg/dL. (12) Asimismo, Cipolletta et al. reportaron que los pacientes con gota tratados con terapia reductora de urato, colchicina o alopurinol, tenían un menor riesgo de hospitalización por causas cardiovasculares. (13)

Además, los análisis de randomización mendeliana y las cohortes epidemiológicas sugieren un posible vínculo causal entre hiperuricemia y riesgo cardiovascular. Zhang et al., Ding et al. y Liu et al. observaron que niveles elevados de ácido úrico se asocian con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, fibrilación auricular y mortalidad por todas las causas, lo que refuerza la hipótesis de que el urato actúa como mediador fisiopatológico más que como un simple epifenómeno. (2,3,17)

c. Metaanálisis y revisiones sistemáticas

El metaanálisis de Lin et al., que incluyó más de 20 000 pacientes tratados con alopurinol o febuxostat, mostró una tendencia hacia un menor riesgo de mortalidad cardiovascular con alopurinol, aunque sin significación estadística global. (11) Del mismo modo, Van der Pol et al. encontraron un efecto neutro a beneficioso sobre eventos cardiovasculares mayores, pero observaron alta heterogeneidad y baja calidad de evidencia entre los estudios observacionales. (14)

Es importante interpretar estos hallazgos con cautela. Aunque los metaanálisis disponibles han descrito asociaciones potencialmente favorables entre el uso de alopurinol y algunos desenlaces cardiovasculares, estos resultados presentan heterogeneidad metodológica y se basan principalmente en estudios observacionales y datos agregados, lo que limita la solidez de las conclusiones (1,15). Asimismo, la ausencia de resultados consistentes en ensayos clínicos aleatorizados de gran escala como ALL-HEART y EXACT-HF, dificulta establecer un efecto cardioprotector concluyente. (8,19)

d. Interpretación clínica y perspectivas

En conjunto, la evidencia sugiere que el alopurinol tiene un perfil fisiopatológico favorable y seguro, pero su beneficio clínico cardiovascular no es uniforme. Si bien los grandes ECAs en la población general han arrojado resultados neutros, los estudios en contextos específicos –gota, ERC, ICFEe y fenotipos cardiorrenometabóli-

cos– sugieren posibles efectos sobre biomarcadores subclínicos y parámetros fisiopatológicos, aunque sin evidencia concluyente de reducción de eventos cardiovasculares mayores.

Desde un punto de vista epidemiológico, estas discrepancias pueden reflejar modificadores biológicos generadores de confusión, como niveles basales de ácido úrico, actividad inflamatoria o estrés oxidativo endotelial. Por lo tanto, se requieren ensayos dirigidos en poblaciones seleccionadas con fenotipos cardiorrenometabólicos de alto riesgo para determinar si la inhibición sostenida de la XO puede realmente traducirse en reducciones de eventos cardiovasculares mayores.

DISCUSIÓN

La evidencia acumulada sobre el alopurinol y sus posibles efectos cardioprotectores ha evolucionado desde observaciones fisiopatológicas prometedoras hasta una comprensión más matizada de sus limitaciones clínicas. Aunque la inhibición de la XO reduce el estrés oxidativo, mejora la función endotelial y atenúa la hipertrofia miocárdica, los grandes ensayos clínicos como ALL-HEART han mostrado que estos efectos biológicos no siempre se traducen en una reducción significativa de los eventos cardiovasculares mayores. (8) La aparente discrepancia entre los beneficios fisiopatológicos observados y los resultados clínicos neutrales puede reflejar diferencias entre los efectos sobre biomarcadores intermedios y los desenlaces cardiovasculares mayores evaluados en los estudios clínicos. Aunque algunos estudios observacionales y análisis exploratorios han sugerido posibles asociaciones favorables en determinados subgrupos clínicos, estos hallazgos deben interpretarse con cautela, dado que no han sido confirmados consistentemente en ECAs de gran escala. (8,10)

La aparente discrepancia entre los beneficios fisiopatológicos y los resultados clínicos puede explicarse por la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y factores de confusión como el nivel basal de ácido úrico, la función renal y la carga inflamatoria sistémica. (10,11,16,19) En pacientes con enfermedad coronaria estable y niveles moderados de ácido úrico, el estrés oxidativo inducido por XO puede no ser un determinante clave del riesgo cardiovascular. En contraste, los subgrupos con hiperuricemia franca, ERC, insuficiencia cardíaca o síndrome cardiorrenometabólico exhiben cargas oxidativas e inflamatorias significativamente mayores, donde la inhibición de la XO podría desempeñar un papel más relevante y clínicamente detectable. (12-15)

Desde una perspectiva epidemiológica y mecanística, los estudios de randomización mendeliana sugieren una posible relación biológica entre niveles elevados de ácido úrico genéticamente determinados con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, fibrilación auricular y mortalidad cardiovascular. (17) Tal evidencia sugiere que el ácido úrico actúa no sólo como un marcador, sino

potencialmente como un mediador patogénico dentro de fenotipos metabólicos complejos. Así, el alopurinol puede considerarse, más que un agente reductor de urato, un modulador redox y metabólico cuyo impacto clínico depende de la gravedad del estrés oxidativo y del contexto inflamatorio subyacente.

En este marco, el ensayo CARES (20) proporciona información complementaria altamente relevante. En más de 6000 pacientes con gota y enfermedad cardiovascular establecida, el febuxostat y alopurinol mostraron tasas similares de MACE, pero se observaron mayores tasas de mortalidad cardiovascular y por todas las causas en el grupo febuxostat. Aunque CARES no fue diseñado para evaluar los beneficios del alopurinol, sus resultados refuerzan el perfil de seguridad cardiovascular favorable del alopurinol, particularmente en poblaciones de alto riesgo. Clínicamente, este hallazgo sugiere que, a diferencia de otros inhibidores de XO, el alopurinol no aumenta el riesgo cardiovascular y puede mantener un efecto neutral o incluso beneficioso sobre la mortalidad global en pacientes con comorbilidades cardiovasculares o renales.

Además, estudios controlados y revisiones sistemáticas recientes han mostrado que la reducción del AUS mediante alopurinol se asocia con mejoras en parámetros subclínicos de rigidez arterial, función endotelial y remodelado ventricular. (5-7,18) En pacientes con ICFEp, la inhibición de la XO puede mejorar la capacidad funcional y reducir el estrés miocárdico, particularmente cuando coexisten disfunción endotelial o hiperuricemia persistente (16). Aunque todavía no son definitivos, estos hallazgos se alinean con el marco fisiopatológico que vincula la producción excesiva de ROS con el deterioro hemodinámico progresivo.

Desde una perspectiva epidemiológica y de salud pública, las discrepancias entre los resultados experimentales, clínicos y observacionales también pueden reflejar la naturaleza multifactorial de los determinantes del riesgo cardiovascular en la población general. En grandes cohortes, la hiperuricemia a menudo coexiste con obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión y enfermedad renal crónica –actuando más como un marcador de dismetabolismo sistémico que como un factor patogénico aislado. (4) Por lo tanto, la eficacia clínica del alopurinol puede depender no solo de su capacidad para reducir los niveles de urato, sino también de su influencia sobre el equilibrio redox, la función endotelial y la homeostasis metabólica en individuos predispuestos.

La Tabla 1 resume las principales líneas de evidencia que respaldan la plausibilidad fisiológica del papel cardioprotector del alopurinol, integrando hallazgos de ensayos clínicos aleatorizados, análisis de subgrupos, estudios de cohortes y datos de randomización mendeliana. En conjunto, estos hallazgos sugieren un patrón consistente en el que el alopurinol parece ejercer mayor beneficio en fenotipos caracterizados por alto estrés oxidativo e inflamación metabólica.

Tabla 1. Resumen de la evidencia clave que respalda la plausibilidad fisiológica del efecto cardioprotector del alopurinol

Tipo de estudio	Resultados clave	Implicación clínica	Fuente
ALL-HEART (Mayor ensayo clínico aleatorizado)	No se observaron diferencias significativas en MACE en pacientes con enfermedad isquémica estable.	No respalda un beneficio cardiovascular universal del alopurinol en enfermedad coronaria estable.	(8,9)
Estudios de subgrupos (hiperuricemia marcada, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica)	Se observaron mejoras hemodinámicas, endoteliales y estructurales. En ICfEp, la combinación verinurad + alopurinol no mostró mejoría sintomática.	Describe hallazgos exploratorios en subgrupos clínicos que requieren confirmación en estudios prospectivos.	(5–7,16,18,19)
Estudios de cohortes (ej: gota)	La terapia continua con alopurinol se asoció con una reducción del 15–20% en la incidencia de síndrome coronario agudo.	Las asociaciones observacionales descritas no permiten establecer un beneficio cardiovascular causal.	(12,13)
Estudios de randomización mendeliana	Sugieren una posible participación del ácido úrico en el riesgo cardiovascular.	Apoya la plausibilidad biológica de una posible participación del ácido úrico en enfermedad cardiovascular.	(2,3,17)

ICfEp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores

Tomada en conjunto, la evidencia disponible sugiere que los efectos cardiovasculares del alopurinol podrían variar según el contexto clínico y el perfil metabólico del paciente. Aunque los grandes ECAs han mostrado resultados predominantemente neutrales sobre eventos cardiovasculares mayores, algunos estudios observacionales y análisis exploratorios han descrito posibles asociaciones favorables en pacientes con hiperuricemia, ERC o insuficiencia cardíaca. Sin embargo, estos hallazgos continúan siendo heterogéneos y no permiten establecer un efecto cardioprotector concluyente. En este contexto, el ensayo CARES (20) aporta información relevante sobre la seguridad cardiovascular comparativa de los inhibidores de la XO, aunque no fue diseñado para demostrar beneficios cardiovasculares específicos del alopurinol.

CONCLUSIONES

El alopurinol sigue siendo el fármaco de elección para el manejo de la gota y la hiperuricemia; sin embargo, su posible papel cardiovascular continúa siendo motivo de investigación y parece estar condicionado por el contexto clínico y metabólico. La evidencia actual sugiere que:

En la población general con enfermedad cardiovascular estable, el alopurinol no reduce significativamente los eventos cardiovasculares mayores.

La inhibición de la XO mediante alopurinol continúa representando una estrategia biológicamente

plausible para modular mecanismos relacionados con estrés oxidativo, disfunción endotelial y remodelado cardiovascular; sin embargo, dicha plausibilidad fisiopatológica no se ha traducido de manera consistente en reducción de eventos cardiovasculares mayores en los ECAs disponibles.

La heterogeneidad observada entre los resultados mecanísticos, observacionales y clínicos sugiere que el posible impacto cardiovascular del alopurinol podría depender del contexto metabólico e inflamatorio basal, particularmente en escenarios caracterizados por hiperuricemia, ERC o insuficiencia cardíaca.

Aunque algunos estudios exploratorios y análisis de subgrupos han mostrado señales potencialmente favorables sobre biomarcadores vasculares y parámetros funcionales, la evidencia actual continúa siendo insuficiente para establecer un efecto cardioprotector concluyente o recomendar su utilización con fines de prevención cardiovascular.

Futuras investigaciones deberán centrarse en poblaciones cuidadosamente fenotipificadas y en desenlaces clínicamente relevantes, con el objetivo de esclarecer si la modulación sostenida de vías oxidativas dependientes de la XO podría tener implicaciones terapéuticas relevantes dentro del espectro cardiorrenal y metabólico.

Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo no contó con financiamiento externo.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

BIBLIOGRAFÍA

- Desideri G, Borghi C. Xanthine oxidase inhibition and cardiovascular protection: don't shoot in the dark. *Eur J Intern Med* 2023;113:10-2. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.04.006>
- Ding M, Viet NN, Gigante B, Lind V, Hammar N, Modig K. Elevated uric acid is associated with new-onset atrial fibrillation: results from the Swedish AMORIS cohort. *J Am Heart Assoc* 2023;12:e027089. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027089>
- Liu CH, Huang SC, Yin CH, Huang WC, Chen JS, Chen YS, et al. Atrial fibrillation risk and urate-lowering therapy in patients with gout: a cohort study using a clinical database. *Biomedicines* 2023;11:59. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010059>
- Han Y, Yao M, Zhao H, Han X, Di H, Xie T, et al. Exploration of the interrelationship between serum uric acid, gout, and cardiac, renal, and metabolic conditions in middle aged and older people. *J Am Heart Assoc* 2025;14:e038723. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.038723>
- Rutherford E, Ireland S, Mangion K, Stewart GA, MacGregor MS, Roditi G, et al. A randomized, controlled trial of the effect of allopurinol on left ventricular mass index in hemodialysis patients. *Kidney Int Rep* 2021;6:146-55. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.10.025>
- Borgi L, McMullan C, Wohlhueter A, Curhan GC, Fisher ND, Forman JP. Effect of uric acid-lowering agents on endothelial function: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2017;69:243-8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION.116.08488>
- Alem MM. Allopurinol and endothelial function: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Ther* 2018;36:e12432. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12432>
- Mackenzie IS, Hawkey CJ, Ford I, Greenlaw N, Pigazzani F, Rogers A, et al. Allopurinol versus usual care in UK patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet* 2022;400:1195-205. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01657-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01657-9)
- Mackenzie IS, Hawkey CJ, Ford I, Greenlaw N, Pigazzani F, Rogers A, et al. Allopurinol and cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease: the ALL-HEART RCT and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2024;28:1-55. <https://doi.org/10.3310/ATTM4092>
- Lewandowska K, Lipski D, Uruski P, Narkiewicz K, Januszewicz A, Wolf J, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of allopurinol on the risk of cardiovascular events in patients with high and very high cardiovascular risk, including the presence of long-COVID-19 syndrome: the ALL-VASCOR study protocol. *BMJ Open* 2024;14:e075741. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-075741>
- Lin TS, Lin YL, Hsu CH, Hsieh SC, Shau WY, Yang WS, et al. A systematic review and network meta-analysis of cardiovascular safety of benzbromarone compared to febuxostat and allopurinol in patients with gout. *Front Cardiovasc Med* 2025;12:1541307. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1541307>
- Drivelegka P, Jacobsson L, Sandström TZ, Lindström U, Bengtsson K, Dehlin M. Allopurinol use and risk of acute coronary syndrome in gout patients: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open* 2025;15:e092522. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-092522>
- Cipolletta E, Nakafero G, McCormick N, Yokose C, Avery AJ, Mamas MA, et al. Cardiovascular events in patients with gout initiating urate-lowering therapy with or without colchicine for flare prophylaxis: a retrospective new-user cohort study using linked primary care, hospitalisation, and mortality data. *Lancet Rheumatol* 2025;7:e197-207. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(24\)00248-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(24)00248-0)
- van der Pol KH, Wever KE, Verbakel M, Visseren FLJ, Cornel JH, Rongen GA. Allopurinol to reduce cardiovascular morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16:e0260844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260844>
- Ye Y, Liao G, Liu T, Hu X, Chen X, Bai L, et al. Allopurinol for secondary prevention in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Dev Dis* 2023;10:379. <https://doi.org/10.3390/jcdd10090379>
- Kitzman DW, Voors AA, Mentz RJ, Lewis GD, Perl S, Myte R, et al. Verinurad plus allopurinol for heart failure with preserved ejection fraction: the AMETHYST randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2024;9:892-900. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2024.2435>
- Zhang Y, Guo C, Wang L, Wu L, Lv J, Huang X, et al. Mendelian randomization study reveals causal pathways for hypertrophic cardiomyopathy, cardiovascular proteins, and atrial fibrillation. *Br J Hosp Med (Lond)* 2025;86:1-19. <https://doi.org/10.12968/hmed.2024.0504>
- Gaffo AL, Calhoun DA, Rahn EJ, Oparil S, Li P, Dudenbostel T, et al. Effect of serum urate lowering with allopurinol on blood pressure in young adults: a randomized, controlled, crossover trial. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:1514-22. <https://doi.org/10.1002/art.41749>
- Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, Deswal A, Haddad H, Butler J, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the xanthine oxidase inhibition for hyperuricemic heart failure patients (EXACT-HF) study. *Circulation* 2015;131:1763-71. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536>
- White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018;378:1200-10. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710895>

APÉNDICE SUPLEMENTARIO. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y REGISTRO DE BÚSQUEDA

Alopurinol y su potencial efecto cardioprotector: una revisión narrativa

Rev Argent Cardiol Manuscrito Restrepo

Bases consultadas: PubMed/MEDLINE, Embase, LILACS, Cochrane Library y Google Scholar. **Ventana de publicación:** 1 de enero de 2015 - 1 de Noviembre de 2025. **Idiomas:** inglés y español. Se combinó vocabulario controlado (MeSH, Emtree) con términos libres en título y resumen mediante operadores booleanos. Última ejecución de la búsqueda: **15 de Noviembre de 2025.**

1. Estructura de la búsqueda

La búsqueda combinó dos bloques conceptuales mediante el operador AND, de modo que todo registro debía abordar simultáneamente la intervención farmacológica y algún desenlace cardiovascular.

Bloque	Términos
A -Intervención farmacológica	allopurinol; xanthine oxidase inhibitor; urate-lowering therapy; verinurad
B - Desenlaces cardiovasculares	cardiovascular diseases; major adverse cardiovascular events; myocardial infarction; heart failure; atrial fibrillation; endothelial function; flow-mediated dilation; arterial stiffness; left ventricular hypertrophy; left ventricular mass; cardiorenal syndrome

Se ensayó inicialmente una estrategia más amplia que incorporaba un tercer bloque de exposición metabólica (ácido úrico, hiperuricemia, gota) combinado con OR respecto del bloque A. Esa versión recuperó 7648 registros en PubMed y 35.346 en Embase, cifras incompatibles con un cribado exhaustivo y con un rendimiento marcadamente inespecífico, ya que incorporaba literatura sobre ácido úrico sin relación con la inhibición farmacológica de la xantina oxidasa. La estrategia fue por ello acotada a la estructura de dos bloques que se reporta.

2. PubMed / MEDLINE

Interfaz: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov — Advanced Search Builder. Ejecutada como consulta única.

```
("Allopurinol"[MeSH] OR allopurinol[tiab]
OR "xanthine oxidase inhibitor"[tiab]
OR "urate-lowering therapy"[tiab] OR verinurad[tiab])
AND
("Cardiovascular Diseases"[MeSH]
OR "major adverse cardiovascular event"[tiab]
OR "Myocardial Infarction"[MeSH]
OR "Heart Failure"[MeSH] OR "heart failure"[tiab]
OR "Atrial Fibrillation"[MeSH] OR "atrial fibrillation"[tiab]
OR "Endothelium, Vascular"[MeSH] OR "endothelial function"[tiab]
OR "flow-mediated dilation"[tiab]
OR "Vascular Stiffness"[MeSH] OR "arterial stiffness"[tiab]
OR "Hypertrophy, Left Ventricular"[MeSH]
OR "left ventricular mass"[tiab]
OR "Cardio-Renal Syndrome"[MeSH] OR cardiorenal[tiab])
AND ("2015/01/01"[PDAT] : "2025/12/31"[PDAT])
AND (english[Filter] OR spanish[Filter])
```

Registros recuperados: 613

3. Embase

Interfaz: embase.com — Advanced Search, con términos Emtree habilitados. Ejecutada como consulta única.

```
('allopurinol'/exp/dd_dt,dd_ct OR allopurinol:ti
OR 'urate lowering therapy':ti OR verinurad:ti)
AND
('cardiovascular disease'/mj
OR 'heart infarction'/mj
OR 'heart failure'/mj
OR 'heart atrium fibrillation'/mj
OR 'endothelial function':ti
OR 'flow mediated vasodilation'/mj
OR 'arterial stiffness'/mj
OR 'heart left ventricle hypertrophy'/mj
OR 'heart left ventricle mass':ti
OR 'cardiorenal syndrome'/mj)
AND [2015-2025]/py
AND ([english]/lim OR [spanish]/lim)
AND [humans]/lim
AND ([article]/lim OR [review]/lim)
NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim)
```

Registros recuperados: 145

3b. Refinamiento progresivo de la estrategia en Embase

Se documenta el efecto de cada restricción sucesiva, dado que la primera versión resultó inespecífica.

Versión de la estrategia	Registros	Reducción
Tres bloques, sin restricciones de campo ni tipo de publicación	35.346	—
Dos bloques; restricción a título; subencabezados de Emtree; límites de humanos, tipo de publicación y exclusión de resúmenes de congreso	1.389	96,1 %
Adición de restricción a tema mayor (/mj) en el bloque cardiovascular	145	89,6 %

4. LILACS

Interfaz: pesquisa.bvsalud.org, con filtro de base de datos LILACS. Se incorporó con el fin de recuperar literatura regional latinoamericana no indexada en las bases anteriores, dado que el manuscrito se publica en el ámbito iberoamericano.

```
(alopurinol OR allopurinol OR "acido urico" OR "ácido úrico"
OR hiperuricemia OR gota)
AND
(cardiovascular OR "insuficiencia cardiaca" OR "insuficiencia cardíaca"
OR "fibrilacion auricular" OR "funcion endotelial"
OR "hipertrofia ventricular" OR "estres oxidativo"
OR cardiorrenal)
AND (year_cluster:[2015 TO 2025])
```

Registros recuperados: 7

Se mantuvo en LILACS la estrategia de tres bloques, sin restricción de campo, dado el reducido volumen de la base y con el fin de maximizar la sensibilidad para literatura regional.

5. Cochrane Library

Interfaz: cochranelibrary.com — Advanced Search. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas, Número 8 de 12, Noviembre de 2025. Ejecutada como consulta única sobre los campos Título, Resumen y Palabra clave.

(allopurinol OR "xanthine oxidase inhibitor" OR "urate lowering")
AND
(cardiovascular OR "heart failure" OR "atrial fibrillation"
OR "endothelial function" OR "arterial stiffness"
OR "left ventricular" OR cardiorenal)

Segmento de la biblioteca	Registros	Cribado
Revisiones Cochrane	2	Sí
Ensayos (CENTRAL)	439	Sí
Protocolos, editoriales, colecciones especiales y respuestas clínicas	0	–

Registros recuperados e incorporados al cribado: 441 (2 revisiones sistemáticas y 439 ensayos del registro CENTRAL).

6. Google Scholar

Google Scholar no admite vocabulario controlado, etiquetas de campo ni recuentos fiables de resultados. Se revisó por ello un número predefinido de resultados ordenados por relevancia, según la práctica convencional. Rango de fechas personalizado 2015–2025; patentes y citas excluidas

allopurinol AND ("cardiovascular outcomes" OR "heart failure"
OR "endothelial function" OR "left ventricular mass")

Registros cribados: 110 (primeros 110 resultados ordenados por relevancia). Declarado como tal en Material y métodos.

7. Registro de búsqueda

Base de datos	Fecha	Registros	Notas
PubMed/MEDLINE	01-12-2025	613	Estrategia de dos bloques
Embase	01-12-2025	145	Estrategia refinada; ver sección 3b
LILACS	01-12-2025	7	Estrategia de tres bloques, sin restricción
Cochrane Library – Revisiones			de campo
Cochrane Library – CENTRAL	01-12-2025	2	Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas
Google Scholar	01-12-2025	439	Registro de ensayos; incorporado al cribado
	01-12-2025	110	Primeros 110 resultados por relevancia
A. Total identificado en bases de datos		1.316	
B. Identificado mediante revisión de referencias		0	

8. Cascada de cribado

Los valores de esta tabla son los que deben trasladarse a la Figura 1 del manuscrito. Las tres identidades aritméticas deben verificarse antes del envío.

Etapas	n	Comprobación
C. Duplicados eliminados	55	Provisional; ver nota
D. Registros cribados por título y resumen	1.261	A + B – C
E. Excluidos en título y resumen	1.213	
F. Textos completos evaluados para elegibilidad	48	D – E
F1. Excluidos – publicaciones sin datos primarios	8	7 resúmenes de congreso y 1 carta
F2. Excluidos – texto completo no recuperable	13	
F3. Excluidos – sin foco en desenlaces cardiovasculares ni relevancia fisiopatológica	7	
G. Total de textos completos excluidos	28	F1 + F2 + F3
H. Incluidos en la síntesis narrativa	20	F – G

8b. Método empleado para la detección de duplicados

Los registros se exportaron desde cada base (PubMed en formato .nbib y Embase en RIS) y se cotejaron de forma programática, primero por identificador de objeto digital y luego por título normalizado en los registros sin DOI.

Vía de detección	Duplicados identificados
Por identificador de objeto digital (DOI)	17
Por título normalizado, en registros sin DOI	38
Total (provisional, PubMed frente a Embase)	55

La detección automática del gestor bibliográfico subestimó el solapamiento, al importarse los registros con tipos de ítem heterogéneos, por lo que no se empleó como método principal.

9. Criterios de elegibilidad aplicados en la fase de texto completo

Incluidos	Excluidos
Ensayos clínicos aleatorizados	Resúmenes de congreso
Estudios observacionales (cohortes, casos y controles, transversales)	Cartas sin datos primarios
Revisiones sistemáticas y metaanálisis	Artículos sin texto completo disponible
Estudios de randomización mendeliana	Estudios sin desenlaces cardiovasculares ni relevancia fisiopatológica
Protocolos de ensayos en curso de relevancia directa	Publicaciones fuera de 2015–2025 o en idiomas distintos de inglés y español
	Publicaciones duplicadas

10. Revisores y resolución de discrepancias

Función	Autor
Cribado — revisor 1	C.M.R.G. (Carlos Manuel Restrepo-Guette)
Cribado — revisor 2	E.F. (Elías Forero)
Cribado — revisor 3	J.C.G.D. (Juan Camilo García-Domínguez)
Procedimiento	Los tres revisores cribaron de forma independiente la totalidad de los registros, tanto en la fase de título y resumen como en la de texto completo. Los desacuerdos se resolvieron por discusión entre los tres hasta alcanzar consenso

11. Instrumentos de valoración metodológica

La valoración orientó el peso asignado a cada cuerpo de evidencia y no se utilizó como criterio de exclusión, en coherencia con el diseño narrativo del artículo.

Diseño del estudio	Instrumento
Revisiones sistemáticas y metaanálisis	AMSTAR-2
Ensayos clínicos aleatorizados	Cochrane RoB 2
Estudios observacionales	Escala de Newcastle-Ottawa
Estudios de randomización mendeliana	Supuestos centrales de variable instrumental

12. Limitaciones de la búsqueda

- El cotejo de duplicados se realizó inicialmente entre PubMed y Embase; su actualización con la exportación del registro CENTRAL se encuentra pendiente y modificará el número de registros cribados por título y resumen.
- Trece de los cuarenta y ocho artículos evaluados en la fase de texto completo no pudieron recuperarse por limitaciones de acceso institucional, lo que constituye una potencial fuente de sesgo de disponibilidad.
- La estrategia aplicada en Embase fue deliberadamente más restrictiva que la de PubMed, al exigir el fármaco en el título y el desenlace cardiovascular como tema mayor. Ello privilegió la especificidad sobre la sensibilidad y pudo dejar fuera trabajos pertinentes indexados de forma menos precisa.
- No se registró previamente un protocolo de revisión, práctica habitual en revisiones narrativas pero que conviene explicitar.
- La restricción idiomática a inglés y español conlleva riesgo de sesgo de idioma.
- La ventana temporal 2015–2025 excluye literatura fundacional previa sobre inhibición de la xantina oxidasa.
- No se realizó búsqueda en literatura gris ni en registros de ensayos clínicos, más allá de los protocolos identificados en las bases consultadas.