

paciente. Ocasionalmente aparecen ANCA (+). Aunque en este caso, su aparición fue a los 18 meses y tras intensificar el tratamiento, suele presentarse en los 3 primeros meses de iniciar el tratamiento. Se presenta en forma de lesiones cutáneas de tipo purpúrico que afectan sobre todo a los tobillos. El 25% de los pacientes, como nuestra paciente, tienen síntomas generales asociados y en casos graves, la vasculitis puede afectar a las vísceras y ocasionar nefritis⁴. El diagnóstico se establece por la relación temporal con el fármaco y su reaparición tras la reexposición. La biopsia de las lesiones cutáneas, como en este caso, confirma el diagnóstico y muestra una vasculitis leucocitoclástica en la mayoría de los casos⁵.

Generalmente el pronóstico es bueno. Las lesiones desaparecen en el 90% de los casos al suspender el anti-TNF y empeoran en el 75% con la reexposición del fármaco, lo que obliga a la supresión del fármaco, aunque respondiendo rápidamente al tratamiento con corticoides orales⁴.

En resumen, hemos presentado un caso de vasculitis asociada al tratamiento con adalimumab en una paciente con enfermedad de Crohn, que a pesar de su infrecuente asociación, se debe tener en cuenta para realizar el tratamiento oportuno.

Bibliografía

1. Zlatanic J, Fleisher M, Sansson M, Kim P, Forelotz B. Crohn's disease and acute leukocytoclastic vasculitis of skin. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:2410-3.
2. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Norman M, Katsanos K, Segal S, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut*. 2009;58:501-8.
3. Lichenstein GR, Panaccione R, Mallarkey G. Efficacy and safety of adalimumab in Crohn's diseases. *Therapy Adv Gastroenterol*. 2008;1:43-50.
4. Rahman FZ, Takhar GK, Roy O, Shepherd A, Bloom SL, McCartney S. Henoch-Schölein purpura complicating adalimumab therapy for Crohn's disease. *World Gastrointest Pharmacol Ther*. 2010;1:119-22.
5. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune disease induced by TNF-targeted therapies. Analysis of 233 cases. *Medicine*. 2007;86:242-51.
6. Cerezo Ruiz A, Lenzano Grande F, Pérez De Luque J, Domínguez Jiménez JL, Lozano Rodríguez-Mancheño A, Cortés Rodríguez B, et al. Vasculitis leucocitoclástica asociada a colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:682-3.

Carmen Muñoz Villafranca*, Rosa María Izu Belloso, María Teresa Bravo Rodríguez y Susana Basterra Olabarrieta

Gastroenterología, Hospital de Basurto, Bilbao, Vizcaya, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antxonirigoyen@telefonica.net (C. Muñoz Villafranca).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.10.004>

Trasplante hepático en hepatitis alcohólica

Liver transplantation in alcoholic hepatitis

Sr Director:

En su reciente editorial publicado en GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA, Altamirano et al. hacen una breve revisión del pronóstico y de las posibilidades terapéuticas de los pacientes con hepatitis alcohólica¹. De forma específica, resumen los resultados de un reciente estudio prospectivo franco-belga en el que un pequeño grupo de pacientes con hepatitis alcohólica con mal pronóstico y sin respuesta al tratamiento esteroideo recibieron un trasplante hepático de forma temprana². La supervivencia de estos pacientes fue muy superior a la de un grupo de controles, comparables en edad, sexo y gravedad de su enfermedad hepática. A pesar de no haber cumplido la tradicional regla de abstinencia de 6 meses antes del trasplante, la proporción de pacientes que recidivaron en el consumo alcohólico fue aceptable (11%). Muy probablemente, esto fue debido al establecimiento de unos criterios de inclusión muy estrictos. Los resultados del estudio mencionado, al igual que los de otros estudios no prospectivos^{3,4}, pueden servir de base para

considerar la hepatitis alcohólica como una nueva indicación de trasplante hepático.

La Sociedad Española de Trasplante Hepático promueve un estudio prospectivo multicéntrico en el que participan un buen número de centros españoles. Este estudio, que tiene previsto su inicio en el primer trimestre de 2013, pretende valorar la aplicabilidad y los resultados del trasplante hepático en la hepatitis alcohólica sin respuesta al tratamiento, siguiendo unos criterios estrictos, similares a los del estudio de Mathurin et al. El estudio ha sido registrado en la página www.clinicaltrials.gov (NCT01768715). A pesar de la controversia que puede suponer el trasplante hepático en estos pacientes, esperamos que este estudio ayude a definir el papel del trasplante hepático en el tratamiento de la hepatitis alcohólica, al menos en pacientes muy seleccionados.

Bibliografía

1. Altamirano J, Michelena J, Prado V, Caballería J, Bataller R. Trasplante hepático temprano en hepatitis alcohólica: una opción en el tratamiento del paciente no respondedor a corticoides. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:457-9.
2. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011;365:1790-800.
3. Tomé S, Martínez-Rey C, González-Quintela A, Gude F, Brage A, Otero E, et al. Influence of superimposed alcoholic hepatitis on

the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2002;36:793–8.

4. Singal AK, Bashir H, Anand BS, Jampana SC, Singal V, Kuo YF. Outcomes after liver transplantation for alcoholic hepatitis are similar to alcoholic cirrhosis: Exploratory analysis from the UNOS database. *Hepatology.* 2012;55:1398–405.

José Ignacio Herrero^{a,*}, Santiago Tomé^b e Ignacio González-Pinto^c, en representación de la Sociedad Española de Trasplante Hepático

^a Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, CIBERehd, Pamplona, España

^b Unidad de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España

^c Servicio de Cirugía, Hospital Central de Asturias, Oviedo, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iherrero@unav.es (J.I. Herrero).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.11.007>

Mielotoxicidad por la interacción entre azatioprina y alopurinol en paciente con enfermedad de Crohn

Myelotoxicity due to interaction between azathioprine and alopurinol in a patient with Crohn's disease

Sr. Director:

La azatioprina (AZA) y la 6-mercaptopurina (6-MP) son los fármacos inmunosupresores de elección en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. No están exentos de efectos adversos habiéndose comunicado mielotoxicidad en el 7% de los pacientes, que suele aparecer en los primeros meses del tratamiento, aunque se ha comunicado tras tratamientos muy prolongados. La mielotoxicidad suele presentarse sin un motivo clínico detectable, siendo impredecible, aunque en ocasiones puede ser consecuencia de dosis elevadas de los fármacos, niveles bajos de la enzima tiopuril-metiltransferasa (TPMT) o por interacción medicamentosa como en el caso que comunicamos¹.

Se presenta el caso de un paciente con enfermedad de Crohn en tratamiento de mantenimiento con AZA que desarrolla mielotoxicidad atribuible a la interacción de este fármaco con alopurinol.

Caso clínico

Varón de 73 años, diagnosticado en 1995 de enfermedad de Crohn ileocólica con criterios de corticodependencia que seguía, desde hacía unos 15 años, tratamiento continuo con AZA con dosis de 150 mg/día (2,5 mg/kg) manteniéndose en remisión clínica, sin efectos adversos al fármaco ni requerir hospitalización ni esteroides.

Consulta en mayo de 2012 por presentar desde hacía 2 semanas astenia progresiva. No refería fiebre, dolor abdominal ni otros síntomas relevantes. En la analítica destacaba: hemoglobina 10,4 g/dl y leucocitos 2.000/mm³, con cifra normal de plaquetas 143.000/mm³ y de proteína C reactiva 0,9 mg/l. Refería haber iniciado hacía 4 semanas tratamiento con alopurinol, 300 mg/día, por hiperuricemia. Las cifras de leucocitos y de hemoglobina, antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos, eran respectivamente

de 4.300/mm³ y de 12,7 g/dl. Se establece el diagnóstico de mielodepresión, inducido por la interacción entre alopurinol y AZA, y se suspende el tratamiento con estos fármacos. La anemia y la leucopenia empeoró en los días sucesivos con cifras de 7,9 g/dl de hemoglobina y 1.300 leucocitos/mm³ y se indicó tratamiento con factor estimulante de colonias durante 4 días, y transfusión de 2 concentrados de hemáties. Los niveles de la TPMT eran de 47 U/ml. La analítica al alta hospitalaria mostraba: 6.300 leucocitos/mm³ y 10,1 g/dl de hemoglobina. El tratamiento con AZA se reintrodujo al mes del alta hospitalaria sin repercusión clínico-analítica.

Discusión

Azatioprina y 6-MP son fármacos, análogos de las purinas, que para ser activos requieren la participación de varios sistemas enzimáticos. Los metabolitos activos responsables de la eficacia del fármaco y también de la mielotoxicidad son los 6-tioguanina nucleótidos (6-TGN) (fig. 1). Niveles muy elevados de 6-TGN se relacionan con un mayor riesgo de toxicidad mientras que niveles bajos se relacionan con una baja eficacia del fármaco.

El alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa, enzima que metaboliza la 6-MP transformándola en el 6-ácido tioúrico, metabolito inactivo, y puede favorecer indirectamente un incremento de los niveles de 6-TGN. No es descartable que el alopurinol pueda actuar a otros niveles, inhibiendo incluso la TPMT, favoreciendo también por este mecanismo la elevación y disminución respectivamente de los niveles de 6-TNG y de 6-metilmercaptopurina, metabolito implicado en la hepatotoxicidad de las tiopurinas^{2–4}. Deberíamos evitar, dentro de lo posible, el tratamiento simultáneo con alopurinol y AZA o 6-MP y cuando esto no es posible se recomienda que se

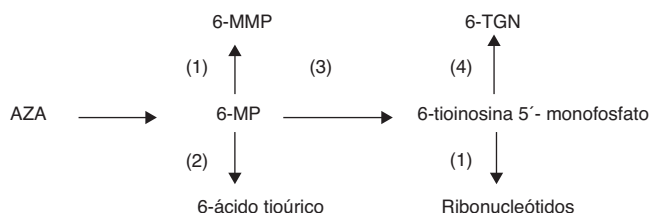


Figura 1 Metabolismo de la azatioprina y 6-mercaptopurina.