

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

4. Singal AK, Bashar H, Anand BS, Jampana SC, Singal V, Kuo YF. Outcomes after liver transplantation for alcoholic hepatitis are similar to alcoholic cirrosis: 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 tiourico, 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}. Debemos 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

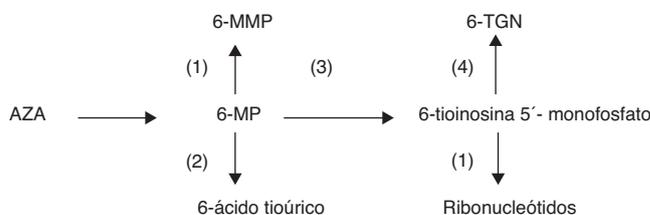


Figura 1 Metabolismo de la azatioprina y 6-mercaptopurina.

reduzca incluso a la cuarta parte la dosis habitual de estos últimos fármacos, y que el paciente reciba una estrecha monitorización analítica.

Algunos autores valoran los potenciales efectos beneficiosos de esta interacción al favorecer que la eficacia de la AZA se incremente o se obtenga con menores dosis de las habituales, favoreciendo la tolerancia gastrointestinal y disminuyendo el riesgo de hepatotoxicidad⁵⁻⁸. El caso que presentamos es una clara demostración de mielotoxicidad por la interacción entre el alopurinol y AZA, condicionada por no reducirse la dosis de este último fármaco. La mielotoxicidad por interacción de estos fármacos es un efecto adverso teóricamente muy conocido pero que probablemente convenga recordar a los especialistas, bien gastroenterólogos, reumatólogos o médicos de atención primaria responsables del tratamiento de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Bibliografía

1. Gisbert JP, Gomollon F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1783-800.
2. Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, Lim WC, Reddy SI, Cao D, et al. Allopurinol safely and effectively optimizes tioguanine metabolites in inflammatory bowel disease patients not responding to azathioprine and mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:441-6.
3. Duley JA, Chocair PR, Florin THJ. Observations on the use of allopurinol in combination with azathioprine or mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:1161-6.
4. Ansari A, Aslam Z, de Sica A, Smith M, Gilshenan K, Fairbanks L, et al. Influence of xanthine oxidase on thiopurine metabolism in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:749-57.
5. Bradford K, Shih DQ. Optimizing 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in the management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2011;17:4166-73.
6. Ansari A, Patel N, Sanderson J, O'Donohue J, Duley JA, Florin THJ. Low-dose azathioprine or mercaptopurine in combination with allopurinol can bypass many adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:640-7.
7. Govani SM, Higgins PD. Combination of thiopurines and allopurinol: adverse events and clinical benefit in IBD. *J Crohns Colitis*. 2010;4:444-9.
8. Gardiner SJ, Geary RB, Burt MJ, Chalmers-Watson T, Chapman BA, Ross AG, et al. Allopurinol might improve response to azathioprine and 6-mercaptopurine by correcting an unfavorable metabolite ratio. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26:49-54.

Marina Millán, Manuel Castro-Fernández*, Javier Ampuero y Manuel Romero-Gómez

Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Digestivas, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcastrof@meditex.es
(M. Castro-Fernández).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.10.002>