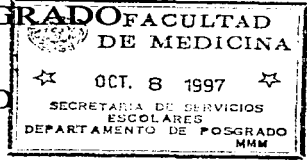


11244 2
29.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SECRETARIA DE SALUD

EFECTOS ADVERSOS AL USO DEL ALOPURINOL EN RELACION A LA FUNCION RENAL EN PACIENTES CON GOTA

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:
REUMATOLOGIA

PRESENTA:

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESENCUADADO

DRA. ESTHER ERNESTINA MEÑO MORALES

ASESOR DE TESIS:

DRA. NORA JANITZIA VAZQUEZ-MELLADO CERVANTES



DIRECCION DE ENSEÑANZA

MEXICO, D.F.

SEPTIEMBRE DE 1997

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

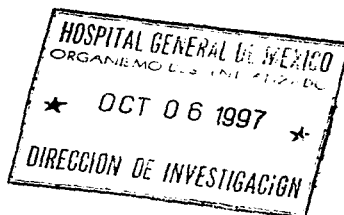
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

I.- Antecedentes	1
Gota	1
Urolitiasis	1
Alopurinol	2
Toxicidad al alopurinol	3
II.- Planteamiento del problema	4
III.- Justificación	5
IV.- Hipótesis	5
V.- Objetivos	5
VI.- Metodología	5
Población y muestra	5
Criterios de inclusión	5
Definición de las variables	6
Procedimiento	6
VII.- Análisis de resultados y análisis estadístico	7
VIII.- Aspectos éticos y de bioseguridad	7
IX.- Expectativas a corto, mediano y largo plazo	7
X.- Recursos disponibles	7
XI.- Recursos a solicitar	7
XII.- Resultados	8
XIII.- Conclusiones	12
XIV.- Bibliografía	13
XV.- Anexo I	14
XVI.- Anexo II	15



Efectos adversos al uso del alopurinol en pacientes con Gota.

I.- Antecedentes.

A) Gota.-

Constituye un grupo heterogéneo de entidades resultantes del depósito tisular de urato monosódico o de cristales de ácido úrico de líquidos extracelulares sobresaturados con respecto al producto final del metabolismo humano de las purinas.

La variación de las manifestaciones clínicas del depósito de uratos incluye ataques recurrentes de un tipo único de artritis inflamatoria aguda; acumulación de agregados de cristales potencialmente destructivos (tofós), especialmente en estructuras del tejido conectivo; deterioro renal (nefropatía gotosa) y urolitiasis por ácido úrico. (1)

Durante su proceso evolutivo, la gota atraviesa 4 estadios: hiperuricemia asintomática, artritis gotosa aguda, gota intercrítica y gota tofácea. (1)

a) Hiperuricemia asintomática. Es la situación en la cual los niveles séricos de ácido úrico se encuentran elevados, sin que se hayan manifestado síntomas articulares, tofos o litiasis.

b) Artritis gotosa aguda. El patrón clásico de un ataque agudo es la de una artritis exquisitamente dolorosa, generalmente monoarticular en un principio y asociado con poca sintomatología constitucional, acompañados de periodos libres de enfermedad. Sin embargo, en pacientes no tratados o con tratamiento inadecuado, posteriormente puede presentarse un ataque poliarticular, acompañado de mayor sintomatología general, con intervalos libres de síntomas cada vez más reducidos en duración.

c) Gota intercrítica. Se refiere al intervalo entre los ataques agudos. En la mayoría de los pacientes, el segundo ataque se presenta entre 6 meses y 2 años del ataque inicial; en otros, éste puede ocurrir después de un periodo de 5 a 10 años.

d) Gota tofácea. Se caracteriza por la presencia de acúmulos nodulares y subcutáneos de cristales de urato monosódico, de consistencia dura, denominados tofos. El tiempo entre el primer ataque y la aparición de éstos, es variable, teniendo en promedio 11.6 años.

El principal determinante de la tasa de depósito de urato alrededor de las articulaciones es el grado y duración de la hiperuricemia.

Además de la artritis y la formación de tofos, la enfermedad renal es la entidad clínica que con mayor frecuencia se asocia a hiperuricemia. Esta puede afectar la función del riñón por 3 mecanismos: nefropatía por uratos consistente en el depósito de cristales de urato en el intersticio; nefropatía por ácido úrico, con depósitos de estos cristales en túbulo colectores y urolitiasis.

B) Urolitiasis.-

En cuanto a ésta, se menciona que los cálculos de ácido úrico representan el 5-10% de todos los cálculos renales en EE UU y Europa. Casi el 80% de los cálculos en pacientes gotosos están compuestos, enteramente, de ácido úrico con el restante conteniendo oxalato o fosfato de calcio, con frecuencia con un nido central de ácido úrico.

La incidencia de urolitiasis aumenta de 0.2% /año en controles normouricémicos y 0.3% /año en sujetos hiperuricémicos asintomáticos a 0.9% /año en pacientes con Gota. Aproximadamente una tercera parte de

pacientes hiperuricémicos, no gotosos, que desarrollan cálculos de ácido úrico, proporcionan antecedente familiar de Gota. (1)

En estudios de pacientes gotosos, las tasas de prevalencia más altas de urolitiasis por ácido úrico están asociadas con una excreción de ácido úrico elevada. En individuos gotosos que excretan ácido úrico mayor de 1100 mg/día, la prevalencia de cálculos se reporta en 50% ó 4.5 veces más que en pacientes que excretan menos de 300 mg/día.

Se sugiere que deben estar involucrados tres factores en la creación de urolitiasis por ácido úrico. Primero, debe existir una relativa hiperuricosuna o sobresaturación crónica de orina con ácido úrico. Segundo, tales pacientes usualmente presentan una tendencia hacia la excreción de orina excesivamente ácida y, tercero, los pacientes con este problema frecuentemente excretan un volumen reducido de orina. (2)

El control de estos factores, sugiere tres formas de terapia. Primero, un incremento en la ingesta diaria de líquidos lo que aumentaría el gasto urinario, diluyendo el ácido úrico a este nivel. Segundo, debe realizarse un intento para alcalinizar la orina, aunque ésta en exceso puede ser contraproducente al dar lugar a litos que precipitan en soluciones alcalinas, como los de apatita. Tercero, la excreción de ácido úrico debe ser disminuida. (2)

C) Alopurinol.-

Dentro del control de la concentración sérica de uratos se incluye el uso de agentes que disminuyen la formación de ácido úrico.

Tales agentes son efectivos en el tratamiento de todos los tipos de hiperuricemia pero están específicamente indicados en los siguientes casos: 1) pacientes con gota y a) evidencia de sobreproducción de uratos (excreción urinaria en 24 horas mayor de 800 mg/día, con dieta normal o 600 mg/día con una dieta restringida en purinas), b) nefrolitiasis, c) insuficiencia renal (depuración de Cr menor de 80 ml/min), d) depósitos tofáceos, e) edad mayor de 60 años ó f) incapacidad para tomar agentes uricosúricos debido a inefectividad o intolerancia;

- 2) pacientes con nefrolitiasis de cualquier tipo y excreción urinaria de ácido úrico mayor de 600 mg/día ;
- 3) pacientes con cálculos renales compuestos de 2, 8 dihidroxiadenina; y
- 4) pacientes con, o en riesgo para, nefropatía. (2)

El componente más ampliamente usado dentro de este grupo es el alopurinol, desarrollado en 1956, el cual inhibe la enzima xantina oxidasa.

Inicialmente fue aprobado como un adyuvante para aumentar la efectividad terapéutica de 6 mercaptopurina en el tratamiento de la Leucemia. Incidentalmente, el alopurinol fue señalado como hipouricémico debido a su interferencia en la conversión de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico. (3)

El oxipurinol, un análogo de la xantina, es el metabolito mayor del alopurinol y también inhibe con efectividad la xantina oxidasa. (1)

El alopurinol se absorbe completamente del tracto gastrointestinal y tiene una vida media aproximada de 3 horas. La mayoría del oxipurinol formado es excretado sin cambios en la orina, con una vida media de 14 a 28 horas. La excreción de éste último se encuentra aumentada por agentes uricosúricos, estando reducida en la insuficiencia renal.

Su administración conduce a a la disminución en la concentración de urato y la excreción urinaria de ácido úrico en las primeras 24 horas, ocurriendo una máxima reducción en los primeros 4 días a 2 semanas. Este cambio se acompaña de la excreción de cantidades aumentadas de hipoxantina y xantina, más fácilmente excretados que el ácido úrico.

- Es también un potente inhibidor de la biosíntesis de novo de pirimidinas, pero el significado de esta observación no ha sido dilucidada.

Se requieren entre 100 y 800 mg/día del medicamento para controlar adecuadamente la concentración sérica de urato, dosis dependiente de la severidad de la enfermedad tofácea y de la función renal. Sin embargo, la dosis efectiva promedio para la mayoría de los individuos es 300 mg/día, administrada en una sola toma. En pacientes con insuficiencia renal, aquella debe ser reducida debido a la vida media prolongada del oxipurinol.

En pacientes con deterioro renal, la depuración de creatinina correlaciona altamente con las concentraciones plasmáticas de este metabolito. En el siguiente cuadro, se enlistan la dosis sugerida para alopurinol, en pacientes con tasas de filtración glomerular diferentes (1)

Cuadro 1: Dosis de mantenimiento de alopurinol recomendada, basada en la tasa de filtración glomerular (TFG)

TFG (ml/min)	Dosis (mg)
100	300
80	250
60	200
40	150
20	100
10	100 cada 2 días
0	100 cada 3 días

El tratamiento debe ser iniciado a dosis bajas y aumentada gradualmente para minimizar la precipitación de ataques gotosos agudos.

El alopurinol es efectivo clínicamente. La resolución de tofos es generalmente obvia, reduciendo la frecuencia de los ataques y mejorando la clase funcional del paciente cuando las concentraciones séricas de urato han sido controladas por 6 a 12 meses.

D) Toxicidad al alopurinol.-

Aunque la droga es bien tolerada, aproximadamente 5 a 20% (4, 5) de los pacientes, particularmente aquellos con insuficiencia renal, desarrollan un rash leve eritematoso pruriginoso (6, 7) que previene su administración posterior (4,8, 9). La mayoría de estas reacciones son relativamente leves y reversibles (6).

Por otro lado, los efectos colaterales, complicaciones serias y toxicidad del alopurinol son poco usuales. Debido a las concentraciones aumentadas de oxipurinas en la orina, los cálculos renales de xantina son posibles. Esta complicación es poco común, siendo reportada sólo en raros pacientes con Síndrome de Lesch-Nyhan, Linfosarcoma y Linfoma de Burkitt.

Pese a los efectos colaterales del alopurinol, en solo la mitad de los pacientes afectados se consideran como suficientes para discontinuar el medicamento. Los efectos más frecuentes incluyen rash, alteraciones gastrointestinales, hematológicas (10), incluyendo anemia aplásica (11) y cefalea (1).

El rash más común es un eritema maculopapular (5, 6, 7) o morbiliforme, pero también han sido reportadas la dermatitis exfoliativa y la necrosis epidérmica tóxica (5, 7, 12, 13). Un rash leve no es una contraindicación para el uso posterior del fármaco. Sin embargo, su uso no debe continuarse hasta que el rash haya desaparecido. Otras reacciones reportadas incluyen alopecia, ictiosis, urticaria y vasculitis (7, 14)

La desensibilización oral (8, 9, 15) o intravenosa (4) con dosis bajas puede ser requerida en algunos individuos.

-La ocurrencia de tales reacciones de hipersensibilidad cutáneas previene la administración posterior de alopurinol (4, 8, 9) en pacientes con gota y, particularmente en aquéllos con función renal comprometida (6, 7, 8)

Una estimación del 5% de los pacientes que reciben alopurinol experimentan un rash maculopapular o morbiliforme pruriginoso algunas veces asociado con fiebre (5). Reacciones más severas incluyendo necrolisis epidérmica tóxica o dermatitis exfoliativa con eosinofilia, leucocitosis, hepatitis (16, 17) y/o nefritis intersticial aguda (Síndrome de hipersensibilidad al alopurinol) (10, 15, 18, 19) ocurren menos frecuentemente, aproximadamente en 0.4% de los pacientes.

El mecanismo exacto responsable para estas reacciones de hipersensibilidad se desconoce, pero la acumulación del oxipurinol debido a deterioro renal y/o administración concomitante de tiazidas ha sido implicado (10, 18).

Factores genéticos y una respuesta inmune mediada por linfocitos T al oxipurinol (20) han sido postuladas.

Muchos de los que experimentan reacciones al alopurinol son pacientes con función renal disminuida en quienes la dosis de la droga no ha sido reducida apropiadamente (8)

Los efectos adversos más serios incluyen alopecia, fiebre, linfadenopatía, supresión de médula ósea, hepatitis tóxica, nefritis intersticial, falla renal, vasculitis por hipersensibilidad y muerte (13).

Algunos datos también sugieren que el alopurinol puede causar o empeorar cataratas existentes.

La toxicidad sería es afortunadamente rara, pero es mas frecuentemente verla en pacientes con insuficiencia renal o en aquéllos que toman diuréticos tiazídicos (3). Desafortunadamente, la mayoría de las reacciones serias y muertes han ocurrido en pacientes cuyos problemas médicos no requerían alopurinol en primer término (1, 3).

El oxipurinol ha sido usado en algunos individuos sensibles al alopurinol, pero una reacción cruzada ha sido reportada en casi 50% de estos pacientes (8).

Deben ser consideradas interacciones con drogas potencialmente importantes cuando se prescribe alopurinol. Debido a que la 6- mercaptopurina y la azatioprina son inactivadas por la xantina-oxidasa, el alopurinol prolonga la vida media de estos agentes y de esta manera potencia sus efectos terapéuticos y tóxicos (21).

La toxicidad de la ciclofosfamida puede ser aumentada (21) y un aumento de 3 veces en la incidencia de rash relacionados con ampicilina (22) y amoxicilina han sido reportadas en pacientes que toman alopurinol. Por otro lado, el alopurinol puede reducir la toxicidad del 5-fluoracil (1).

El alopurinol y un agente uricosúrico pueden ser usados simultáneamente en el raro paciente cuya hiperuricemia no puede ser controlada con un único medicamento.

Aunque los agentes uricosúricos aumentan la excreción urinaria de oxipurinol, este efecto está balanceado debido a que el alopurinol aumenta la vida media del probenecid inhibiendo las enzimas microsomales metabolizantes de drogas. Clínicamente, las drogas pueden ser usadas en combinación sin modificar el esquema de dosis de los agentes. La adición de una droga uricosúrica al programa terapéutico incluyendo alopurinol usualmente aumenta la excreción urinaria de ácido úrico del paciente y posteriormente disminuye la concentración sérica de urato.

II.- Planteamiento del problema:

No hay suficiente información sobre la frecuencia y tipos de efectos adversos secundarios al uso de Alopurinol, sin haber realizado ajuste de la dosis según función renal, al compararlos con pacientes que reciben dosis de alopurinol de acuerdo a la función renal .

Por otra parte, es claro que algunos pacientes con daño renal secundario a Nefropatía gotosa, requieren de dosis mayores de alopurinol para controlar la frecuencia de los ataques agudos e incluso probablemente para disminuir el deterioro de la función renal. Es posible que dada la baja frecuencia de efectos adversos severos, en pacientes con deterioro de la función renal , esté justificada la utilización de dosis mayores de

alopurinol que las propuestas en la literatura en aquellos pacientes que así lo requieran y que el hecho de no asociarlo a diuréticos y tener precaución en el seguimiento de estos pacientes, no habrá mayor frecuencia de toxicidad severa.

III.- Justificación:

El alopurinol como tratamiento para la Gota es ampliamente utilizado en nuestro medio.

Pese a que en la literatura se recomienda ajustar las dosis de este medicamento, de acuerdo al Índice de filtración glomerular, con la finalidad de disminuir la incidencia de efectos secundarios, dicho ajuste no se realiza estrictamente, en nuestra institución. A pesar de lo anterior, a priori, los efectos secundarios son poco frecuentes.

Se decidió, por tanto, evaluar la frecuencia con la cual se realiza ajuste de Alopurinol según la función renal, registrando, por otro lado, la de efectos adversos en pacientes que reciben el medicamento. En caso de verificar una frecuencia baja (<5%) en los mismos, podría justificarse el tratamiento sin ajuste de dosis en nuestros pacientes.

IV.- Hipótesis:

1) En la Clínica de Gota del Hospital General de México no se realiza estrictamente el ajuste propuesto en la literatura para el manejo de dosis de Alopurinol, en relación con el Índice de Filtración Glomerular.

2) A pesar de lo anterior, la frecuencia de efectos adversos es baja (menos del 5% de los pacientes en tratamiento con Alopurinol)

V.- Objetivos:

1) Determinar el porcentaje de pacientes con Gota en nuestro medio, en quienes se realiza ajuste de la dosis de Alopurinol de acuerdo al índice de función renal.

2) Determinar la frecuencia y tipo de efectos adversos al uso de Alopurinol en pacientes con Gota .

VI.- Metodología.

1) Población y muestra:

Se incluirán todos los pacientes con Gota que reciben alopurinol, de la Clínica de Gota del servicio de Reumatología del Hospital General de México.

2) Criterios de inclusión:

a) Pacientes con criterios para el diagnóstico de Gota de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología.

b) Pacientes bajo tratamiento continuo con Alopurinol (>1 mes previo a su inclusión), independientemente del tiempo de ingesta del mismo.

c) Pacientes que tengan completos los siguientes exámenes de laboratorio: Biometría Hemática, Pruebas de funcionamiento hepático, Filtrado Glomerular, Creatinina.

Por tratarse de un estudio transversal, no se consideran criterios de exclusión ni de eliminación.

3) Definición de las variables:

- 1.- Edad, expresada en años
- 2.- Sexo: femenino, masculino

3.- Tiempo de evolución de la enfermedad: tiempo transcurrido entre el primer cuadro de inflamación articular, expresado en años.

4.- Enfermedades asociadas:

a) Diabetes Mellitus.- Diagnóstico establecido previamente, con tratamiento para la misma o aquéllos que cursen con glicemia en ayunas de 140 mg en por lo menos dos ocasiones, en forma subsecuente.

b) Hipertensión Arterial Sistémica.- Diagnóstico establecido previamente, con tratamiento específico o aquéllos que cursen con TA diastólica igual o mayor de 100 mm Hg o TA sistólica igual o mayor de 140 mm Hg, determinada en por lo menos, 3 ocasiones distintas en una semana.

c) Insuficiencia renal.- Diagnóstico establecido previamente o aquéllos que cursen con elevación igual o mayor de 2 veces los niveles de azoados considerados como normales o con caída en la función renal en más del 50%.

d) Hiperlipidemia.- Diagnóstico previo con tratamiento específico, o aquéllos con elevación igual o mayor al 50% de los niveles de lípidos considerados como normales.

5.- Inicio de Alopurinol.- Tiempo expresado en años desde el inicio de tratamiento en forma continua (más de 5 veces por semana) hasta el momento de la realización del cuestionario.

6.- Dosis de Alopurinol.- Expresado en mg del medicamento ingerido

7.- Tratamiento concomitante.- Obtenido por interrogatorio directo, medicamentos recibidos durante el último mes, con especial interés en cuanto al uso de diuréticos.

8.- Variables de laboratorio:

Hemoglobina expresada en gramos por decilitro

Hematocrito expresado en porcentaje

Leucocitos expresado en miles por microlitro

Eosinófilos expresado en cientos por microlitro

Plaquetas expresadas en miles por microlitro

Creatinina expresada en miligramos por decilitro

Urea expresada en miligramos por decilitro

BUN expresado en miligramos por decilitro

Filtración Glomerular expresada en mililitros por minuto

Acido úrico en 24 horas, expresado en miligramos en orina de 24 horas

Transaminasa glutámico oxalacética expresada en unidades por litro

Transaminasa glutámico pirúvica expresada en unidades por litro

Bilirubinas (directa e indirecta) expresadas en miligramos por decilitro

Deshidrogenasa láctica expresada en unidades por litro

Fosfatasa alcalina expresada en unidades por litro

4) Procedimiento:

Los sujetos del estudio serán pacientes del Hospital General de México que acudan a las Clínicas de Gota que cumplan con los criterios ya señalados a los cuales se les aplicara, en forma dirigida y en una sola ocasión mientras acuden a cita de control, el cuestionario señalado en el anexo número 1.

El cuestionario incluye datos demográficos, enfermedades asociadas, diagnóstico principal (Gota), tiempo de evolución, tratamiento con Alopurinol (dosis empleada y tiempo de la misma, efectos adversos atribuidos al mismo), tratamiento concomitante y datos de laboratorio.

Los efectos adversos documentados serán clasificados de acuerdo al tipo de afección (mucocutánea, hepática, hematológica, renal). En el caso de afección cutánea, las lesiones presentes serán evaluadas por un médico Dermatólogo el cual, en caso necesario, realizará estudio con toma de biopsia.

Se tratará de establecer la correlación de los efectos adversos de acuerdo a la dosis y tiempo de administración del Alopurinol, índice de función renal y la presencia y tipo de enfermedades y tratamientos concomitantes.

VII. Análisis de resultados y análisis estadístico.

Se ha ~~creado~~ una base de datos con las diversas variables a considerar, mismas que serán analizadas por medio de prueba de t (variables ordinales continuas), chí cuadrada y razón de momios y correlación simple.

VIII. Aspectos éticos y de bioseguridad.-

Puesto que la intención del estudio es registrar la incidencia de posibles efectos secundarios atribuibles al Alopurinol, mediante la aplicación de un cuestionario, no se considera que el paciente se encuentre expuesto a ninguna situación que implique riesgo. Por tanto, no es necesario la realización de cartas que acrediten el consentimiento informado del mismo.

IX. Expectativas a corto, mediano y largo plazo.

Como primera intención será la presentación del trabajo como proyecto y realización de tesis de especialidad.

Se presentará en el próximo Congreso de Reumatología a nivel nacional y se enviará para su publicación en alguna revista indexada..

XI. Recursos disponibles.-

1. ~~Humanos~~: cooperación por parte de un médico reumatólogo, 1 dermatólogo, 1 médico reumatólogo en formación.
2. ~~Instalaciones~~: consultorios de las consultas externas de los servicios de Reumatología.
3. ~~Equipo~~: cuestionarios aplicables a los pacientes.
4. ~~Materia~~l de consumo: ninguno

XII. Recursos a solicitar.-

Ninguno.

XII.- RESULTADOS.-

En total se incluyeron 120 pacientes los cuales fueron divididos en 2 grupos. El grupo A (pacientes con dosis de alopurinol ajustada de acuerdo a su función renal) incluyó 52 pacientes y el grupo B (pacientes con dosis de alopurinol sin ajuste de acuerdo a su función renal), 68 pacientes.

Las edades promedio fueron 48.3 +/- 10.9 años para el grupo A y de 56.2 +/- 12.1 años para el grupo B, existiendo una diferencia significativa ($p = 0.0004$). El tiempo de evolución de la Gota fue de 11.7 ± 6.4 años y 15.0 ± 9.0 años para los grupos A y B, respectivamente, constituyendo una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.028$).

En cuanto al tratamiento con alopurinol, la duración del mismo no significó una diferencia significativa ($p = 0.09$) siendo de 2.3 ± 3.3 años para el grupo A (1 mes- 15 años) y de 3.7 ± 4.8 años para el grupo B (20 días- 20 años). (tabla 1)

Tabla 1.- Datos demográficos

	grupo A	grupo B	p=
N=	52	68	ns
Sexo (m/f)	52/0	66/2	ns
Edad	48.3 ± 10.9	56.2 ± 12.1	0.0004
T. evolución (años)	11.7 ± 6.4	15.0 ± 9.0	0.028
Duración del tx (años)	2.3 ± 3.3	3.7 ± 4.8	ns

Las enfermedades asociadas más frecuentemente fueron: insuficiencia renal crónica, hipertensión arterial sistémica, hiperlipidemia, existiendo una diferencia significativa en cuanto a la primera entidad ($p = 0.000$) (tabla 2)

Tabla 2.- Enfermedades asociadas

Enfermedad n (%)	grupo A	grupo B	p =
IRC	0 (0)	30 (44.1)	0.000
Hiperlipidemia	13 (25.0)	12 (17.6)	ns
HTAS	13 (25.0)	20 (29.4)	ns
Diabetes Mellitus	3 (5.7)	7 (10.2)	ns

El tratamiento con alopurinol fue considerado como regular en 84.6% y 88.2% para los grupos A y B, respectivamente; la dosis del mismo varió de 100 a 450 mg/día.

La administración concomitante de otros medicamentos se encontró en 65.3% y 72.0% , en los grupos A y B, respectivamente, sin constituir diferencia alguna. (tabla 3)

Tabla 3.- Tratamiento empleado

	grupo A	grupo B	p =
Tx con Alopurinol:			
regular	44 (84.6 %)	60 (88.2 %)	ns
irregular	8 (15.4 %)	8 (11.8 %)	ns
dosis (mg/día):			
100- < 300	4 (7.6 %)	1 (1.40 %)	ns
300	46 (88.4 %)	62 (91.10 %)	ns
> 300	2 (3.8 %)	5 (7.30 %)	ns
Otros medicamentos	34 (65.3 %)	49 (72.0 %)	ns

Las determinaciones de laboratorio que constituyeron diferencias significativas fueron: hemoglobina, hematocrito, creatinina, BUN, ácido úrico urinario y TGP. El resto de las variables de laboratorio incluidas en el estudio no representaron ninguna diferencia. (tabla 4)

Tabla 4.- Determinaciones de laboratorio

	grupo A (n = 52)	grupo B (n = 68)	p =
Hemoglobina	16.0 +/- 1.3	14.6 +/- 2.6	0.005
Hematocrito	49.3 +/- 3.8	45.5 +/- 7.6	0.01
Creatinina	1.1 +/- 0.2	1.4 +/- 0.6	0.001
BUN	32.5 +/- 12.5	45.9 +/- 22.5	0.002
Ac úrico urinario	654.1 +/- 696.5	395.9 +/- 300.3	0.023
TGO	38.5 +/- 20.2	27.9 +/- 19.6	0.04

Efectos adversos al Alopurinol:

Se detectaron 5 casos de efectos adversos atribuibles, por historia, al alopurinol: 3 en el grupo A y 2 dentro del grupo B (tabla 5)

Caso 1:

Masculino de 56 años de edad, portador de Gota de 12 años de evolución, además de HTAS e hiperlipidemia.

Presentó rash en abdomen a los 5 meses de tratamiento con Alopurinol por lo cual suspendió medicamento, reiniciándolo 5-8 años después, en forma intermitente (sin esquema de desensibilización) y sin presentar reacciones adversas.

Actualmente sus pruebas de función renal son las siguientes: Cr 1.07, BUN 38, FG de 115.8 ml/min con 96.56% de función. Presenta además elevación en TGO y TGP con 52 y 94 U/L, respectivamente, sin haberse identificado causa secundaria.

El tratamiento actual es con : Alopurinol 300 mg/día (desde hace casi 5 años), Colchicina 1 mg/día y Captopril 50 mg/día.

Caso 2:

Masculino de 55 años portador de Gota tofácea de 23 años de evolución.

Después de 2 años 8 meses de tratamiento con Alopurinol a dosis de 300 mg/día presentó lesiones eritematosas, pruriginosas en cara de ambas piernas catalogadas como dermatosis inespecífica. Se suspendió medicamento durante 2 semanas coincidiendo con mejoría de las lesiones. El alopurinol fue reiniciado 5 meses después, sin presentarse reacciones secundarias a una dosis de 75 mg/día con incrementos de 75 mg cada semana hasta alcanzar 300 mg/día y después 75 mg cada semana hasta llegar a 450 mg/día.

Previo a las lesiones dérmicas el paciente presentaba un FG de 92 ml/min con una función del 76.7% y azoados dentro de límites normales.

Caso 3:

Masculino de 42 años con Dx de Gota tofácea de 22 años de evolución, corticodependiente desde el inicio de su padecimiento.

En 1991 inició Tx con Alopurinol 300 mg/día, en forma irregular (sin especificar duración del mismo), continuando tratamiento con AINES. En abril de ese mismo año reinicia con Alopurinol a la dosis ya especificada presentando a los 15 días de tratamiento lesiones dérmicas diseminadas a cuello, tórax, abdomen y extremidades caracterizadas por lesiones papulosas y pustulosas, eritematosas, pruriginosas además de fiebre no cuantificada. Requiere manejo hospitalario con PDN, uricosúricos, antibiótico, antihistamínicos y medidas generales (además de suspender alopurinol). Su FG se determinó en 108 ml/min, con azoados dentro de límites normales; BH con leucocitosis de 19 800, neutrófilos de 66%, eosinófilos de 13%. Actualmente está bajo tratamiento con benzobromarona para control de la hiperuricemia.

Caso 4:

Masculino de 57 años de edad con Dx de Gota tofácea de 29 años de evolución, tratado desde el inicio de su padecimiento con esteroides y AINES.

A su ingreso al servicio de Reumatología de este Hospital (en 1996) refirió alergia al Alopurinol -sin especificarse dosis ni tiempo de exposición- con probable eritema fijo pigmentado a nivel del pene. Se desconoce función renal en relación a dicha alteración, pero en 1992 presentaba un FG de 82.7 ml/min con 68.9% de función (actualmente en 60.6%, con Cr de 1.42 mg/dl)

Se inició uricosúrico y naproxen PRN, presentando al cuarto mes de tratamiento dermatosis caracterizada por ronchas pruriginosas en tronco, brazos y antebrazos, automedicándose antihistamínicos con lo que se logró mejorar sintomatología. Ante lo anterior se decidió iniciar esquema de desensibilización al Alopurinol. El paciente se perdió del seguimiento.

Caso 5:

Masculino de 60 años portador de Gota tofácea de más de 3 años de evolución.

Al año y medio de tratamiento con Alopurinol (300 mg /día) aparecieron lesiones purpúricas en piernas y antebrazos (sin fiebre), cuya biopsia reportó vasculitis leucocitoclástica. Concomitantemente recibía diclofenaco (exposición previa) y paracetamol solo PRN, siendo poco probable una reacción atribuible a este último. En ese momento su FG se encontraba en 61.21 ml/min con más del 50% de función y Cr en 1.21 mg/dl, sin alteraciones en otros datos de laboratorio.

El alopurinol fue suspendido, iniciándose tratamiento a base de PDN 30 mg/día, en esquema de reducción, una vez habiéndose logrado remisión de las lesiones dérmicas.

El alopurinol se reinició, sin esquema de desensibilización a dosis de 150 mg/día, sin reportarse reacciones adversas. Actualmente recibe 300 mg/día.

Tabla 5.- Efectos adversos al Alopurinol

Grupo	Sexo/edad	Evolución	Duración de Tx	Dosis (mg/día)	TFG (ml/min)	Evento adverso	Comentario
A	M 56 a	12 años	5 meses	300	115.8	Rash abdominal	Reinició Tx sin problemas
A	M 55 a	23 años	2a, 8 m	300	92	Dermatosis	Reinició Tx sin problemas
A	M 42 a	11 años	2 meses	300	108	Farmacodermia	Tx actual con uricosúrico
B	M 56 a	29 años	?	?	82.7	Eritema fijo pigmentado	Reinició Tx. Se perdió del seguimiento
B	M 60 a	3 a, 4 m	1 a, 6 m	300	61.2	Vasculitis leucocitoclástica	Reinició Tx sin problemas

XIII- CONCLUSIONES.-

Los datos demográficos mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad y tiempo de evolución probablemente en relación a la división de los grupos basada en la alteración de la función renal, siendo conocidos el factor edad y la duración de una enfermedad predisponente, como la Gota, en dicha alteración.

Como ya ha sido reportado, las enfermedades asociadas incluyeron Insuficiencia Renal Crónica, Hiperlipidemia, Hipertensión Arterial Sistémica y Diabetes Mellitus.

Pese a una mayor duración en el tratamiento con alopurinol en el grupo sin ajuste de dosis según la tasa de filtración glomerular, ésto no representó una diferencia estadística, habiendo ocurrido una situación similar en el tipo de tratamiento (regular, irregular), dosis y administración concomitante de otras drogas.

Las determinaciones de laboratorio que representaron variaciones importantes incluyeron: hemoglobina, hematocrito, creatinina, BUN, ácido úrico urinario y TGO. A excepción de la última, todas pueden ser explicadas por la presencia de IRC, significativamente más común en el grupo B. La elevación en la TGO ha sido reportada hasta en 10 veces el valor normal en pacientes que reciben alopurinol; sin embargo, la diferencias entre los grupos no puede ser explicada.

En relación a los efectos adversos por alopurinol, todos fueron reportados por historia en menos del 5% de la población estudiada, existiendo mayor número (3 vs 2) en el grupo A que en el grupo B.

El tiempo de exposición al medicamento varió en 4 de los 5 casos en quienes se dispone de la información de 2 meses a 2 años 8 meses. En uno de los casos se desconoce la información tanto de este tiempo como de la dosis administrada.

La dosis de Alopurinol en los 4 casos fue de 300 mg/día.

El tipo de efecto adverso varió desde leves como rash en abdomen, dermatosis inespecífica y vasculitis leucocitoclástica, que remitieron en cuanto se suspendió el fármaco y permitieron su reintroducción sin complicaciones, hasta un caso de farmacodermia que ameritó tratamiento hospitalario. En este caso, llama la atención el evento adverso tan severo, con TFG normal, sin embargo debido a probable idiosincracia del paciente no se ha reiniciado dicho medicamento. El quinto caso corresponde al de un eritema fijo pigmentado en quien se consideró reiniciar tratamiento, sin embargo desconocemos resultados de esta acción debido a que el paciente se perdió del seguimiento en la consulta externa.

Sin embargo, es difícil establecer en 4/5 casos que el alopurinol haya sido el directamente responsable del evento adverso

En conclusión, los efectos adversos al alopurinol en este estudio fueron raros, representando menos del 5%, incluyendo un caso grave, sin importar el hecho de realizar o no ajuste de dosis según función renal (TFG) ni el tiempo de exposición al fármaco, por lo cual se considera un efecto idiosincrático en nuestra población más que una situación por toxicidad.

No obstante, puede ser recomendable iniciar el tratamiento con alopurinol a dosis bajas y aumentarla gradualmente no solo para minimizar la precipitación de ataques agudos en Gota, sino también para evitar en lo posible el Síndrome de Hipersensibilidad al alopurinol, en las primeras 2 semanas de tratamiento.

En casos leves, que no comprometan la vida del paciente, puede intentarse un esquema de sensibilización o bien intentar un cambio en el tipo de tratamiento, con uricosúricos.

En este estudio no se reportó ninguna situación compatible con Síndrome de Hipersensibilidad al alopurinol ni tampoco ningún caso de mortalidad atribuible al mismo.

BIBLIOGRAFIA-

- 1.- McCarty D y Koopman W. Arthritis and allied conditions. 12th. ed. Pennsylvania, Lea & Febiger, 1993. 2100 p.300 (26): 1459-1468.
- 2.- Walsh P, Retik A, Sternay T y Vaughan E. Campbell's Urology. 6th edition. Philadelphia, Saunders, 1992. 3150 pp.
- 3.- Singer J y Wallace S. "The allopurinol hypersensitivity syndrome: unnecessary morbidity and mortality". Arthritis & Rheum 1986; 29 (1): 82-87.
- 4.- Walz-Leblanc B, Reynolds W y MacFadden D. "Allopurinol sensitivity in a patient with chronic tophaceous gout: success of intravenous desensitization after failure of oral desensitization". Arthritis & Rheum 1991; 34 (10): 1329-1331.
- 5.- Gallerano R, Marr J y Sosa R. "Therapeutic efficacy of allopurinol in patients with chronic Chaga's disease". Am J Trop Med 1990; 43 (2): 159-166.
- 6.- Fam A, Paton T y Chaiton A. "Reinstitution of allopurinol therapy for gouty arthritis after cutaneous reactions". Can Med Assoc J 1980; 123: 128-129.
- 7.- Yu R y Chu T. "Allopurinol-induced toxic pustuloderma". Br J Dermatol 1993; 128: 95-98.
- 8.- Fam A, et al. "Desensitization to allopurinol in patients with gout and cutaneous reactions". Am J Med 1992; 93: 299-302.
- 9.- Kelsey S, Struthers G y Blake D. "Desensitisation to allopurinol" (letter). Ann Rheum Dis 1987; 46: 84-87.
- 10.- McInnes G, Lawzon D y Jick H. "Acute adverse reactions attributed to allopurinol in hospitalised patients". Ann Rheum Dis 1981; 40: 245-249.
- 11.- Baumelou B, Guiguet M, Mary J and the French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. "Epidemiology of aplastic anemia in France: a case-control study I. Medical history and medication use". Blood 1993; 81 (6): 1471-1478.
- 12.- Roueau J et al. "Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis". N Engl J Med 1995; 333: 1600-1607.
- 13.- Kanton G. "Toxic epidermal necrolysis, azotemia and death after allopurinol therapy". JAMA 1970; 212 (3): 478-479.
- 14.- Steinmetz J, DeConti R y Ginsburg R. "Hypersensitivity vasculitis associated with 2-deoxycoformycin and allopurinol therapy". Am J Med 1989; 86: 499.
- 15.- Webster E y Qanush R. "Allopurinol hypersensitivity in a patient with severe, chronic, tophaceous gout". Arthritis & Rheum 1985; 28 (6): 707-709.
- 16.- Stincker B, Blok A, Babany G y Benhamou. "Fibroning granulomas and allopurinol". Gastroenterol 1989; 96: 1199-1203.
- 17.- Schuman T y Carroll W. "Allopurinol hepatotoxicity". Am J Med 1989; 86: 357-358.
- 18.- McDonald J, Fam A, Paton T y Senn J. "Allopurinol hypersensitivity in a patient with coexistent systemic lupus erythematosus and tophaceous gout". J Rheumatol 1988; 15: 865-868.
- 19.- Fox I y Kelley W. "Management of gout". JAMA 1979; 242 (4): 361-364.
- 20.- Emmerson B, Hazelton R y Frazer I. "Some adverse reactions to allopurinol may be mediated by lymphocyte reactivity to oxypurinol". Arthritis & Rheum 1988; 31 (3): 436-440.
- 21.- Boss G y Seegmiller E. "Hyperurcemia and gout: classification, complications and management". N Engl J Med 1979;
- 22.- "Excess of ampicillin rashes associated with allopurinol or hyperurcemia: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center". N Engl J Med 1972; 286 (10): 505-507.

**Anexo I
Cuestionario**

Nombre _____
Exp _____ Edad _____ Sexo _____ Tiempo de evol. _____
Enfermedades asociadas:
Diabetes Mellitus _____ Hipertensión Arterial Sistémica _____ Insuficiencia renal crónica _____
Hiperlipidemia _____ Otras _____

Dx principales:

Gota _____ Litiasis renal _____

Inicio de alopurinol: Mes y año _____ Dosis _____ Duración del tratamiento _____

El uso de alopurinol ha sido regular _____ irregular _____

Tratamiento concomitante (especificar medicamentos recibidos durante el último mes:

Nombre	Dosis	Tiempo de tratamiento
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Datos de laboratorio:

BH: Hb _____ Hto _____ Plaquetas _____ Leucocitos _____
Eosinófilos _____

Pruebas de función renal: Cr _____ Urea/BUN _____
Filtrado Glomerular _____ Acido úrico en orina de /24 h _____

PFH: TGO _____ TGP _____ BT _____ BD _____ BI _____
DHL _____ FA _____

Efectos adversos atribuidos al alopurinol:

Por historia Sí _____ No _____ Actualmente Sí _____ No _____

En caso de efectos adversos, favor de llenar el cuestionario que se encuentra en el anexo II.

Anexo II

Efectos adversos de alopurinol

¿Hay efectos adversos? Ninguno <input type="checkbox"/> Si hay alguno, especificar	Fecha del evento		Intensidad del evento 1:leve, 2: moderado, 3:severo	Terapia para el evento 0:Ninguno 1:Mdx 2:Otro 3:1+2	Acción tomada con alopurinol debido al evento 0:Ninguna 1: ↓ 2: ↑ 3:Descontinuar 4:3+reintroduccion	Resultado del evento 1.Recuperacion 2.No recuperacion 3.Secuelas 4.Fatal 5.Desconocido
	Inicio	Final				

Grado de severidad de efectos adversos segun la OMS: 0 I II III IV

* 1. Fatal 2. Pone en peligro la vida inmediatamente 3. Incapacidad severa o permanente 4. Requiere o prolonga la hospitalizacion del paciente 5. Anomalias congenitas 6. Cáncer 7. Sobredosis del medicamento 8 Otros (especificar).

En caso de manifestaciones cutaneas pedir valoracion por Dermatologia, con el medico participante en el estudio (JCB)