1130-6343/2003/27/5/317
FARMACIA HOSPITALARIA
Copyright © 2003 ARÁN EDICIONES, S. L.

FARM HOSP (Madrid)
Vol. 27. N.° 5, pp. 317-322, 2003
COMUNICACIONES CORTAS

Implicación de alopurinol y rofecoxib en agranulocitosis y necrosis tubular aguda

M. REAL PANISELLO, N. VILA CLÉRIGUES, L. GARCÍA REINA, F. LUACES VIDAL, C. M. GONZÁLEZ PONCE, M. S. DÍAZ CARRASCO

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Resumen

Objetivo: Describir el caso de un paciente que desarrolló una agranulocitosis y una necrosis tubular aguda que comprometió su vida tras la administración de alopurinol y rofecoxib.

Descripción del caso: Varón de 70 años, al que se le realizó una analítica de control tras una intervención menor, observándose anemia, leucopenia, neutropenia, trombopenia y alteración de los niveles de creatinina. Se efectuó biopsia renal y medular con el resultado de necrosis tubular aguda y médula compatible con agranulocitosis en fase de recuperación. Mes y medio antes de la intervención indicada se le había realizado una analítica de control encontrando valores dentro de la normalidad. Anteriormente el paciente había iniciado tratamiento con alopurinol 100 mg al día durante aproximadamente 2 meses, y rofecoxib 2,5 mg al día durante 14 días.

Comentario: Tras descartar otras posibles causas, se llegó al diagnóstico de agranulocitosis y necrosis tubular aguda de origen iatrogénico. Aplicamos el algoritmo de Karsch-Lasagna (modificado) para ambos fármacos, encontrando los siguientes valores de imputabilidad: posible para el rofecoxib y probable para el alopurinol. Debido al amplio uso de rofecoxib y los inhibidores de la COX-2, a pesar de su reciente comercialización, y su posible implicación en los graves efectos adversos descritos, los profesionales sanitarios deben estar alertados ante la aparición de síntomas que puedan hacer sospechar la aparición de éstos u otros efectos adversos.

Palabras clave: Alopurinol. Rofecoxib. Agranulocitosis. Necrosis tubular aguda. Reacción adversa.

Summary

Objective: To report the case of a patient who developed a life-threatening agranulocytosis and acute tubular necrosis after the administration of allopurinol and rofecoxib.

Case report: After minor surgery, a 70-year-old male underwent a routine blood test which encountered: anemia, leucopenia, neutropenia, thrombopenia, and altered creatinine levels. Both marrow and renal biopsies were performed, yielding the following results: acute tubular necrosis and agranulocytosis in the recovery stage. One month and a half before the aforementioned surgery a routine blood test had been performed, which showed normal values. The patient had then received allopurinol 100 mg/day for around 2 months, and rofecoxib 2.5 mg/day for 14 days.

Discussion: After ruling out other possible causes, a diagnosis of iatrogenically induced agranulocytosis and acute tubular necrosis was reached. We used a (modified) Karch-Lasagna algorithm with both drugs, and found the following imputability values: possible for rofecoxib and probable for allopurinol. In view of the widespread use of rofecoxib and COX-2 inhibitors, despite their recent availability, and of their potential role in the severe adverse effects discussed, healthcare professionals must be on the alert for the development of symptoms suggesting said or other adverse effects.

Key words: Allopurinol. Rofecoxib. Agranulocytosis. Acute tubular necrosis. Adverse event.

INTRODUCCIÓN

El rofecoxib es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa tipo 2 (COX-2), enzima que cataliza la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas. La COX-2 es estimulada en condiciones patológicas relacionadas principalmente con la inflamación, y se encuentra en el cerebro, huesos, aparato reproductor femenino y riñones.

El rofecoxib tiene una biodisponibilidad del 98%, se une un 87% a las proteínas plasmáticas y la principal vía

Recibido: 14-02-2003
Aceptado: 24-03-2003

Correspondencia: Marina Real Panisello. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena, s/n. Tel.: 968 369 501/ 968 369 508. Fax: 968 369 501. 30120 El Palmar. Murcia. e-mail: farmacia@huva.es

de eliminación es el metabolismo hepático en forma de metabolitos inactivos. Su semivida de eliminación es de 17 horas. Con la comercialización de los inhibidores de COX-2 se pretendía disponer de un AINE con menor incidencia de efectos secundarios propios de los AINE clásicos y una mayor potencia antiinflamatoria. La potencia antiinflamatoria ha demostrado ser similar al diclofenaco y al ibuprofeno y realmente sólo se ha conseguido disminuir los efectos adversos gastrointestinales (1). La indicación aprobada para el rofecoxib es el alivio sintomático de la artrosis.

El alopurinol es un análogo estructural de la hipoxantina que actúa como un potente inhibidor de la xantino oxidasa, enzima responsable de la conversión de la hipoxantina a xantina y ésta a ácido úrico. Presenta una biodisponibilidad del 80-90%, es oxidado mayoritariamente al metabolito activo oxipurinol de vida media más prolongada que el alopurinol (12 a 30 h para el primero, que se elimina principalmente por vía renal y 1 a 2 h para el segundo). El efecto final se debe a la acción conjunta de ambos productos, reduciendo la formación de ácido úrico y su concentración en tejidos, plasma y orina por debajo de los límites de solubilidad.

Las indicaciones aprobadas para el alopurinol son el tratamiento de la gota idiopática, litiasis por ácido úrico, nefropatía aguda por ácido úrico, enfermedades neoplásicas y mieloproliferativas con alta frecuencia de recambio celular, y alteraciones enzimáticas que conducen a la superproducción de urato.

En general es bien tolerado pero puede ocasionar cuadros moderados de hipersensibilidad (erupción cutánea, prurito y leucopenia transitoria); se ha descrito un cuadro particularmente tóxico con erupción eritematosa y descamativa, fiebre, eosinofilia, disfunción hepática y renal, que puede ser mortal. Dada la gravedad de esta reacción se insiste en que no se administre el fármaco en hiperuricemias asintomáticas, sino sólo en aquellos pacientes en los que se prevea un claro beneficio clínico. Con menor frecuencia se han descrito también síntomas gastrointestinales, discrasias sanguíneas, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad (2). Los pacientes con insuficiencia renal parecen tener una mayor incidencia de efectos adversos al *alopurinol,* posiblemente debido a la acumulación del metabolito *oxipurinol,* recomendándose el ajuste de dosis en dichos pacientes (3). Sin embargo, Vázquez-Mellado y cols., en un estudio de 120 pacientes con gota en tratamiento con alopurinol, encontraron la misma prevalencia de reacciones adversas al fármaco, en pacientes que recibieron dosis de mantenimiento más altas que los que recibieron dosis ajustadas a su aclaramiento de creatinina (4).

La agranulocitosis es una enfermedad grave de comienzo brusco, consecuencia de una reacción idiosincrásica a un fármaco, que produce la desaparición selectiva y prácticamente absoluta de los granulocitos neutrófilos de la sangre; con frecuencia se acompaña de episodios infecciosos y fenómenos necróticos de las mucosas. La mayoría de las agranulocitosis se producen después de una sensibilización previa como consecuencia de una susceptibilidad individual (idiosincrasia), por un mecanismo inmunoalérgico independiente de la dosis. Excepcionalmente existen fármacos que producen agranulocitosis por un mecanismo tóxico, dependiente de la dosis. En el recuento leucocitario se detecta a menudo una leucopenia intensa, con menos de 0,2 x 10^9 neutrofilos/L, siendo lo más común la ausencia de éstos. También es frecuente encontrar linfopenia.

La necrosis tubular aguda es un síndrome clínico caracterizado por un fracaso renal agudo secundario a isquemia renal o lesión tóxica directa por sustancias exógenas (antibióticos, AINE, contrastes radiológicos,....) o endógenas (ictericia, hemóolisis, hipercalcemia,...). Representa aproximadamente el 70% de los casos de insuficiencia renal aguda. La necrosis tubular aguda se acompaña de una disminución de la concentración de la orina debido a lesión de los túbulos y a la alteración de los mecanismos de transporte tubular (5).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 70 años, sin antecedentes médicos de interés. Ex-fumador de 2 paquetes/día hasta hace 4 años, bebedor moderado; en el año 77 refirió un cuadro compatible con agranulocitosis posiblemente relacionada con tóxicos.

Por presentar los niveles de ácido úrico ligeramente elevados se le inició tratamiento el 5 de diciembre de 2000 con alopurinol 100 mg/día durante 2 meses. El 20 de enero de 2001 por traumatismo a nivel del codo se le prescribió rofecoxib 2,5 mg/día durante 14 días. Desde el inicio del tratamiento el paciente refirió encontrarse asténico y con tinte subictérico, presentando además nicturia, dos semanas antes de la intervención quirúrgica. El 30 de enero de 2001 acudió a su hospital, para realizarse una analítica preoperatoria, presentando un hemograma con Hg de 14,1 g/dL, 4.500 leucocitos/µL, 217.000 plaquetas/µL y una bioquímica normal, con una cretinina de 0,8 mg/dL.

Aproximadamente un mes y medio tras la finalización del tratamiento con rofecoxib (16 de marzo de 2001), el paciente ingreso para cirugía programada de Dupuytren, presentando como complicación post-operatoria hematomas y sangrado abundante en la mano intervenida, por lo que precisó reintervención quirúrgica. Al día siguiente se le realizó analítica de control detectándose Hg de 8,2 g/dL, hto. 24%, 330 leucos/µL, con 90 neutrófilos/µL ,17.000 plaquetas/µL, creatinina 5,7 mg/dL y urea 161 mg/dL, BUN: 87, en situación de fracaso renal agudo oligúrico (esta situación motivó su traslado al hospital de referencia el 18 de marzo de 2001).

El frotis de sangre periférica reveló leucopenia, neutropenia y trombopenia severa, con abundantes esquistocitos, detectándose de 3 a 5 en algunos campos, y sin pre-

sencia de blastos. Se inició transfusión de plaquetas y diálisis, tras lo cual remitió la trombopenia. En ese momento no hubo cambios en los demás parámetros, salvo un empeoramiento en el recuento de neutrófilos, hasta desaparición total de los mismos. La creatinina fue aumentando hasta un máximo de 12 mg/dL, continuando el paciente en estado oligúrico y presentando durante 7 días anuria. Se efectuó biopsia renal y medular con el resultado de necrosis tubular aguda y médula compatible con agranulocitosis en fase de recuperación. Se le administró G-CSF durante 5 días hasta recuperación del nivel de neutrófilos.

Al mes del ingreso (17 de abril de 2001), el paciente sufrió una caída de la hemoglobina y el hematocrito, acompañada de dolor epigástrico y heces negras. Se realizó endoscopia digestiva alta compatible con *ulcus* duodenal, que requirió la administración de 4 unidades de concentrado de hematíes, omeprazol y protectores de la mucosa gástrica.

El paciente fue sometido a diálisis durante 18 días. Presentó diversas complicaciones, como síndrome febril en el marco de una neutropenia severa, con hemocultivos positivos a *Klebsiella oxitoca* y *Staphilococcus coagulasa* negativo, por lo que recibió tratamiento con meropenem, fluconazol y vancomicina durante 21 días. Finalmente el paciente fue dado de alta con buena situación clínica y en fase de recuperación tras 37 días de ingreso.

En las figuras de la 1 a la 4, se muestra un resumen de la evolución de los parámetros analíticos, así como los periodos de administración de los fármacos implicados.

COMENTARIO

La existencia de anemia y trombopenia asociadas, obligó a descartar otros diagnósticos, ya que en las fases iniciales de la recuperación hematopoyética puede tenerse una falsa impresión citológica de "bloqueo" madurativo que puede parecer incluso una leucemia aguda (6). En el caso descrito los valores alterados de hematocrito y plaquetas concuerdan en una fase inicial, con un pequeño sangrado que evolucionó a una hemorragia digestiva, ambos procesos atribuibles a un *ulcus* duodenal. La biopsia de médula ósea y renal confirmó el diagnóstico de agranulocitosis y necrosis tubular aguda.

Descartadas otras causas clínicas que pudieran justificar el cuadro que presentaba el paciente, se sospechó un posible origen iatrogénico del proceso, y se contactó con el Servicio de Farmacia para realizar una evaluación de los fármacos implicados. Mediante entrevista con el paciente y sus familiares se confirmó que los únicos fármacos que había tomado el paciente previamente a la aparición de los síntomas fueron el alopurinol y el rofecoxib, en la posología y duración indicada en la descripción del caso.

La secuencia temporal entre la administración de alopurinol y rofecoxib y la aparición de los primeros síntomas, no permite descartar la implicación de ninguno de ellos en la reacción adversa, ya que se han descrito casos de agranulocitosis, tanto a las horas del inicio del tratamiento como después de 3 meses, en función del mecanismo por el cual se produce dicha reacción (6).

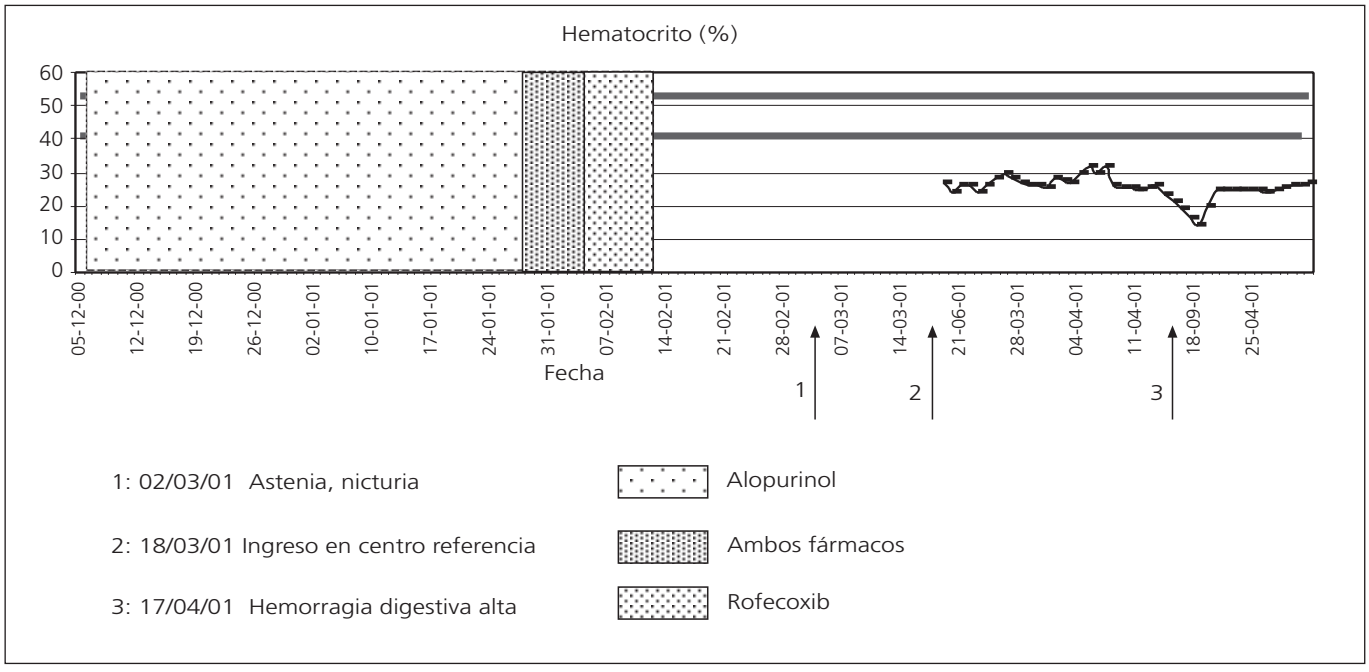

Fig. 1.- *Evolución del hematocrito.*

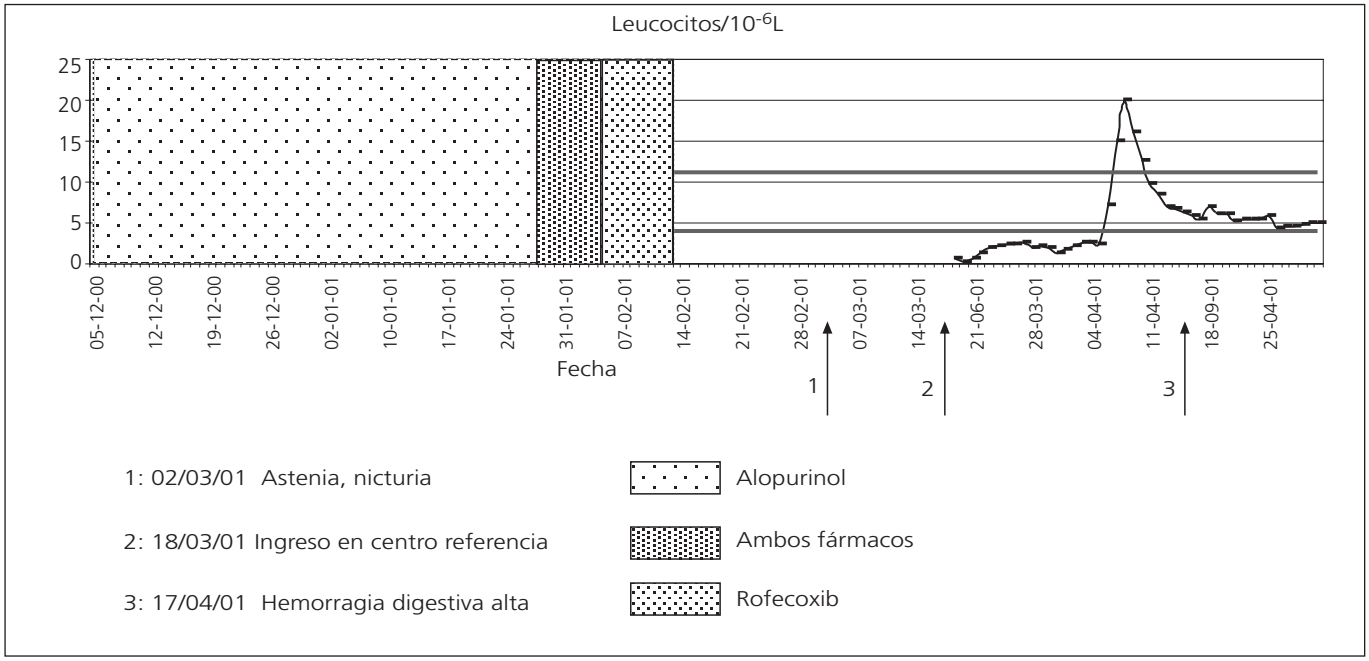

Fig. 2.- *Evolución de los leucocitos.*

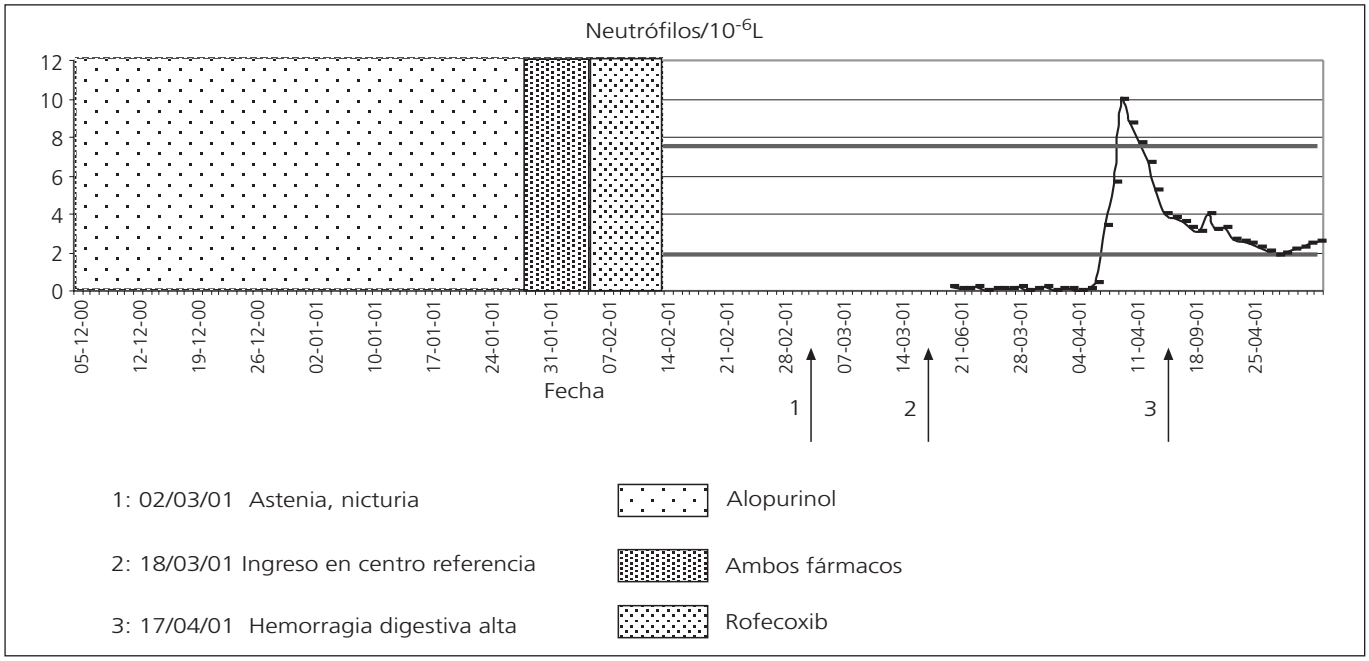

Fig. 3.- *Evolución de los neutrófilos.*

Rofecoxib

Habiendo realizado una búsqueda Medline de los últimos 10 años, no se ha encontrado descrito ningún caso de agranulocitosis por rofecoxib. Sin embargo en la última revisión del fármaco se refiere ya la posibilidad de efectos adversos hematológicos incluyendo agranulocitosis, leucopenia y trombocitopenia (Prod. Info Vioxx® 2002) (1). Tampoco existen casos descritos específicos de necrosis tubular aguda por rofecoxib u otros inhibidores de la COX-2.

En cuanto a los efectos renales, debido a la mayor selectividad de los inhibidores de la COX-2, es de esperar que se produjeran con menor frecuencia alteraciones

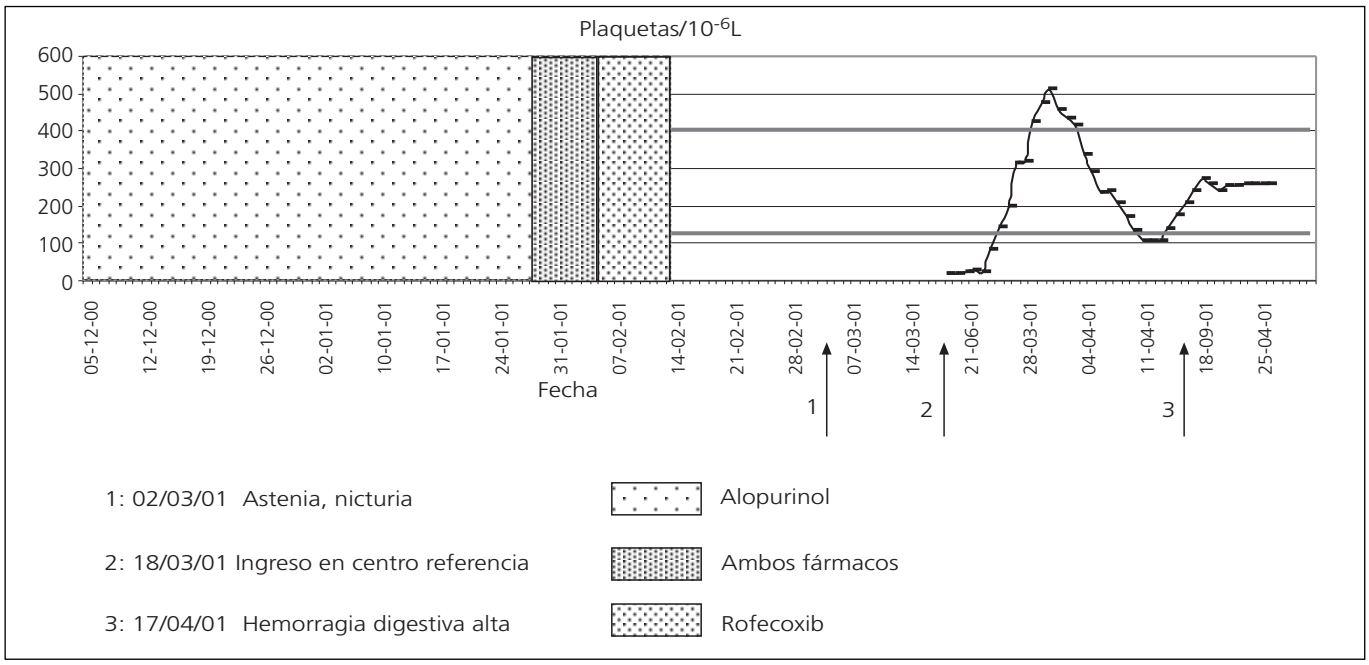

Fig. 4.- *Evolución de las plaquetas.*

renales con el consumo de estos fármacos, sin embargo, los ensayos clínicos con rofecoxib a 12,5 mg/día y 25 mg/día han mostrado una incidencia similar de efectos renales a otros AINE (1). Existen numerosos trabajos publicados que también apoyan este hecho (7-11), debiendo tomarse las mismas precauciones que con los AINE clásicos, sobre todo en pacientes con ligera insuficiencia renal o factores de riesgo previos.

Se estima que entre el 1-5% de los pacientes tratados con un AINE clásico, desarrollan una alteración renal clínicamente significativa, produciéndose fracaso renal agudo en el 0,5-1% de pacientes que tienen factores de riesgo previos de nefrotoxicidad. Entre los efectos adversos renales menos frecuentes de los AINE clásicos, están el síndrome nefrótico, nefritis intersticial y necrosis papilar (12).

No existen descritos casos específicos de necrosis tubular aguda por rofecoxib u otros inhibidores de la COX-2, pero sí para otras alteraciones renales.

Existe un caso descrito por Rocha y cols. de nefritis aguda túbulo intersticial reversible asociado a rofecoxib confirmada por biopsia renal (13).

Woywodt y cols. recogieron dos casos relacionados con el rofecoxib, uno de ellos con alteración importante de la función renal y el segundo, con fracaso renal agudo que requirió hemodiálisis. El primero de los pacientes presentaba una alteración previa en la función renal y el segundo había sido sometido a trasplante renal (14).

Woy G y cols. describieron un caso de fallo renal agudo asociado a rofecoxib en un paciente sometido a trasplante renal 9 años antes. La creatinina del paciente subió de 1,3 mg/dL hasta 4 mg/dL en el transcurso del tratamiento con rofecoxib. Tras la retirada del fármaco la creatinina se recuperó (1,2 mg/dL) en los tres días siguientes (15).

Alopurinol

El alopurinol es un fármaco utilizado desde hace muchos años en la práctica clínica. Se han descrito efectos adversos hematológicos en aproximadamente el 0,6% de los pacientes que reciben alopurinol. Entre las alteraciones hematológicas se incluyen trompocitopenia, eosinofilia, leucopenia, anemia aplásica y ocasionalmente agranulocitosis (16-20). Debido precisamente a la antigüedad del fármaco en el mercado, en los trabajos de revisión sobre agranulocitosis aparece con frecuencia el alopurinol entre los fármacos implicados (21-23). Se encuentran publicados en la bibliografía algunos casos de agranulocitosis inducida por alopurinol. En ocasiones este efecto adverso hematológico puede venir precedido de un *rash* cutáneo (24-28).

Entre los efectos renales del alopurinol se han descrito casos de necrosis tubular aguda, nefritis intersticial, nefrolitiasis y cistitis (1,29). En ocasiones la necrosis tubular y el fallo renal asociado a alopurinol pueden formar parte de un reacción de hipersensibilidad generalizada (30,31).

Dada la importancia de esta reacción adversa catalogada como grave, aplicamos el algoritmo de Karsch-Lasagna (modificado) para ambos fármacos, encontrando las siguientes valores de imputabilidad: posible para el rofecoxib y probable para el alopurinol (Tabla I). La reacción

Tabla I. Algoritmo de Karsch-Lasagna

	Rofecoxib	*Alopurinol*
Secuencia temporal	Compatible (+2)	Compatible (+2)
Conocimiento previo	Desconocida (0)	Conocida (+2)
Efecto retirada	Mejora (+2)	Mejora (+2)
Reaparición tras reexposición	No hay reexposición (0)	No hay reexposición (0)
Existencia de causas alternativas	≥ verosímil (–1)	≥ verosímil (–1)
Exploraciones complementarias	Biopsias, exploraciones radiológicas (+1)	Biopsias, exploraciones radiológicas (+1)
	Posible (+4)	Probable (+6)

adversa fue comunicada al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

Debido al amplio uso del rofecoxib y los inhibidores de la COX-2, a pesar de su reciente comercialización, y su posible implicación en los graves efectos adversos descritos, los profesionales sanitarios deben estar alerta ante la aparición de síntomas que puedan hacer sospechar la aparición de éstos u otros efectos adversos. Los estudios de farmacovigilancia post-comercialización permitirán fijar el perfil de toxicidad de estos fármacos y los grupos de pacientes con mayor riesgo de sufrir alguna reacción adversa.

Bibliografía

1. Drugdex editorial staff. Drugdex Information System Micromedex. Inc. Denver Drug evaluation monograf of rofecoxib and allopurinol, 2002.
2. Flórez J. Farmacología humana, 3º ed. Masson, 1998.
3. Stewart Cameron J, Simmond H Anne. Use and abuse of allopurinoll. British Medical Journal 1987; 294: 1504-5.
4. Vázquez Mellado J, Morales EM, Pacheco-Tena C, Burgos-Vargas R. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. Ann Rheum Dis 2001; 60:981-3.
5. Lorenzo Sellares V. Manual de nefrología clínica, diálisis y trasplante renal. Harcourt Brace, 1998.
6. Farreras, Rozmán. Medicina Interna. 13º ed.
7. Stubanus M, Riegger Günter AJ, Kammed MCm, Fischereder M, Kramer BK. Renal side effects of cyclo-oxygenasa-type 2 inhibitor use. The Lancet 2000; 355: 753-4.
8. Ahmad R, Kortepeter C, Brinker A, Chen M, Beitz J. Renal failure associated with the use of celecoxib and rofecoxib. Drug Saf 2002; 25 (7): 537-44.
9. Chiolero A, Wurzner G, Burnier M. Les inhibiteurs selectifs de la cyclooxygenase de type 2: moins d'effects renaux que les anti-inflammatoires non steroidiens classiques? Nephrologie 2000; 21: 425-30.
10. Brater DC. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function focus on cylooxygenase-2 selective inhibition. Am J Med 1999; 107: 655-705.
11. Deray G. Tolerance renales des inhibiteurs specifiques de la cyclooxigenase de type 2. Presse Med 2001; 30: 1507-12.
12. Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-infalmatory Drugs: effects on kidney function. J Clin Pharmacol 1991; 31: 588-98.
13. Rocha JL, Fernández Alonso J. Acute tubulointersticial nephritis associated with the selective COX-2 enzyme inhibitor, rofecoxib. Lancet 2001; 357: 1946-7.
14. Woywodt A, Schwarz A, Mengel M, Haller H, Zeidler H, Kohler L. Nephrotoxicity of selective COX-2 inhibitors. J Rheumatol 2001; 28: 2133-5.
15. Woy G, Porth J, Stahl RAK. Acute renal failure associated with rofecoxib. Ann Intern Med 2000; 133 (5): 394.
16. Anon. Allopurinol ADRS in Sweden include fatal aplastic anemia. Reactions 2001; 849: 4.
17. Shinohara, et al. Aplastic anemia caused by allopurinol in renal insuficiency (letter). Am J Hematol 1990; 35 (1): 68.
18. McInnes, et al. Acute adverse reaction attributed to allopurinol in hospitalized patients. Ann Rheum Dis 1981; 40: 245-9.
19. Rosenbloon D, Gilbert R. Reversible flu-like sindrome, leukopenia and thombocytopenia induced by allopurinol. Drug Intell Clin Pharm 1981; 15: 286-7.
20. Wilkinson DG. Allopurinol and agranulocytosis (letter). Lancet 1977; 2: 1282-3.
21. Vicent PC. Drug induced aplastic anaemia and agranulocytosis. Incidence and mechanisms. Drugs 1986; 31: 52-63.
22. Roeser HP. Drug-bone marrow interactions. The Medical Journal of Australia 1987; 146: 145-8.
23. Rosen Saul. Agranulocytosis. JAMA 1994; 271: 935-8.
24. Greenberg MS, Zambrano SS. Aplastic agranulocytosis after allopurinol therapy. Arthritis Rheum 1972; 15: 413-6.
25. Wikinson DG. Allopurinol and agranulocytosis. Lancet 1977; 2 (8051): 1282-3.
26. Allopurinol and agranulocytosis. The Medical Journal of Australia 1980; 22: 283-4.
27. Lee EJ, Kueh YK. Allopurinol induced skin reactions and agranulocytosis. Singapure Med J 1982; 23: 178-80.
28. Schar B, Meier C, Affolter H. Drug induced (probably allopurinol) agranulocytosis. Case report and discussion. Schweiz Med Wochenschr 1994; 124: 545-9.
29. Paller MS. Drug induced nephropathies. Med Clin North Am 1990; 74: 909-17.
30. González V, Reyes E, Kershenovich J, Orozco-Topete RL. Síndrome de hipersensibilidad por alopurinol. Un caso de necrosis hepática masiva. Rev Invest Clin 1995; 47 (5): 409-13.
31. Morel D, Guez S, Merville P, Deminiere C, Tamisier JM, Potaux L. Recurent renal failure associated with hypersensitivitty to allopurinol. Nephrol Dial Transplant 1999; 14 (3): 780-1.