

EL USO DE LA PENICILAMINA Y DEL ALOPURINOL EN EL TRATAMIENTO DE LAS LITIASIS URINARIAS POR CISTINURIA E HIPERURICEMIA¹

DR. RAÚL LÓPEZ-ENGELKING²

EL TRATAMIENTO de ciertos tipos de litiasis, cuyo origen se encuentra relacionado con trastornos metabólicos, sigue presentando incógnitas sujetas a experimentación fisiopatológica y clínica. Recientemente han sido sujetos a la experimentación clínica cuatro fármacos: la penicilamina, el alopurinol, la carbimida cálcica y las tiacidas. Con la carbimida cálcica se tiene interés en reducir la producción endógena del ácido oxálico en casos de hiperoxaluria primaria. Con el uso de la tiacidas se ha observado que la hipercalcemia y la formación de cálculos urinarios cálcicos puede ser modificada. No tenemos aún experiencia con el uso clínico de estos dos últimos compuestos, en el tratamiento de las litiasis mencionadas y será objeto de nuestro interés y de un trabajo posterior.

USO DE LA PENICILAMINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA LITIASIS URINARIA POR CISTINURIA

La alteración metabólica causada por un trastorno en la dinámica del

transporte tubular renal, de ciertos aminoácidos como la lisina, la arginina, la ornitina y la cistina, es poco frecuente. Sin embargo, no deja de ser un problema de serias consecuencias y de difícil manejo terapéutico, cuando el trastorno se refiere a la precipitación de la cistina en medio ácido y la formación de cálculos renales. Su formación repetida y constante es causa de ataques recidivantes de cólico renal, de uropatía obstructiva, de infección urinaria y de insuficiencia renal. La longevidad disminuye, las intervenciones quirúrgicas se suceden, muchas de ellas con mutilaciones parciales o totales renales, aún en casos de litiasis renal y ureteral bilateral y lo que es peor, sin ninguna esperanza para evitar futuras formaciones calculosas.

La presencia de cálculos bilaterales y de su inesperada y repetida aparición en organismos minados por la infección y la insuficiencia renal, ha sido causa de trastornos emocionales y psicopáticos de serias consecuencias. La ansiedad, inseguridad y aprehensión han sido comunes. La afición hacia las drogas es muy factible y frecuente.

Esta había sido la situación médica hasta la aparición en el mercado de la

¹ Trabajo presentado en la sesión ordinaria del día 13 de mayo de 1968.

² Académico numerario. Hospital General de México. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

penicilamina. El tratamiento médico se concretaba a provocar la diuresis mediante la ingestión de grandes cantidades de líquidos, facilitando la dilución de la cistina en la orina y manteniendo además un pH urinario elevado con la ingestión constante de alcalinos. Como régimen dietético, se evitaba la ingestión de alimentos ricos en metionina, productora de compuestos sulfídricos.

Con el uso de la penicilamina, el pronóstico de estos pacientes ha cambiado radicalmente y también, la necesidad de practicar operaciones quirúrgicas en serie. La acción de la penicilamina en enfermos con cistinuria fue descubierta por primera vez en 1963 por Crawhill, Scowen y Watts en las Islas Británicas.

Indicaciones. La penicilamina (D-3 - mercaptovilina) tuvo como indicación original la de la corrección de la alteración del metabolismo del cobre, presente en la degeneración hepatolenticular o enfermedad de Wilson; estudios y experiencias subsecuentes, han permitido comprobar que es útil además para el tratamiento de la cistinuria y de la litiasis renal del mismo origen, de la macroglobulinemia, de la esclerodermia o enfermedad de Darier, en ciertos casos de pigmentación cutánea, en enfermos con intoxicación por sales de oro y plomo, (acción derivada de su alto poder para facilitar la excreción urinaria de estos metales pesados), de la poliartritis crónica progresiva, de la llamada enfermedad reumática pulmonar y de la artritis reumatoide.

Acción de la droga. La droga al

combinarse con una porción de cistina, forma un producto mixto disulfídrico de penicilamina-cisteína que es más soluble y siendo por la tanto factible su eliminación. Por otra parte, aumenta la excreción del cobre en una porción de 10 a 40 veces más que la excreción normal, lo que es utilizado para el tratamiento de enfermos con este trastorno metabólico. Aumenta la excreción del zinc en unas 8 a 10 veces más que lo normal, y tiene también efecto sobre las macroglobulinas y sobre los niveles sulfídricos.

Forma farmacéutica y control terapéutico. Es posible adquirir el fármaco en dos formas: tabletas de 500 mg. con el nombre comercial de Sulredox o en cápsulas de 250 mg, bajo la denominación de Cuprimine. Existen 2 sales: la D. penicilamina y la DL penicilamina. El control terapéutico es efectuado por la observación clínica y por métodos de laboratorio, con los cuales es medida y evaluada la proporción de la excreción urinaria del componente que es causa de la alteración metabólica.

En el caso del tratamiento de los casos de cistinuria y de litiasis urinaria, el método utilizado es el de Sullivan. Es un método simple, poco costoso y accesible. Existen otros métodos como la cromatografía, la gravimetría y la polarografía, pero son tardados y costosos.

Mediante la observación de la curva de excreción de la cisteína en la orina es posible juzgar el efecto terapéutico benéfico de la droga y normar la dosificación. Se considera que en casos

simples de cistinuria sin recurrencia litíásica, la concentración de cistina por litro de orina debe mantenerse por debajo de 200 mg. pero en casos de antecedentes de múltiples recurrencias litíásicas, es preferible mantener la concentración de la cistina por debajo de 100 mg. por litro. La eliminación en enfermos cistinúricos es por lo general de 500 a 800 mg. de cistina por litro de orina.

La curva de excreción es controlada por la dosis empleada. La dosis inicial es de 250 mg al día, con aumento progresivo diario hasta llegar en 5 días a 1 ó 2 gramos. Cuando se inició la experiencia en el uso de esta droga, la dosis adecuada a cada caso se juzgaba por factores personales basados en el peso, corpulencia, dieta, cantidad tolerada de la ingestión de líquidos y función renal, medida ésta por la depuración de la creatinina endógena. La dosis de 1 a 2 gramos era repartida en las 24 horas. Con la experiencia adquirida y siguiendo a Dodinval, se piensa ahora, que se evitan complicaciones renales y se puede mantener una dosis adecuada, con la administración de una sola dosis nocturna de 1 gramo, misma que podrá variar en cada caso, teniendo en cuenta los factores personales mencionados y del resultado de los efectos terapéuticos o de intolerancia. Como tratamiento coadyuvante se sigue empleando la administración oral de 2 a 3 litros de agua y una dieta con un contenido bajo de cistina (600 mg.) y de aminoácidos que contienen sulfuro (metionina). El control clínico, radiológico y

la vigilancia de la función renal es indispensable antes de administrar la droga.

Reacciones tóxicas. Como ocurre con muchas otras drogas, la penicilamina da lugar a reacciones orgánicas de intolerancia que pueden ser digestivas, cutáneas, linfáticas, hemáticas, oculares y renales. Ha sido observado un síndrome nefrótico, con la presencia de grandes cantidades de albúmina en la orina y se piensa que éste es debido a deficiencia de piridoxina.

Con la suspensión temporal de la droga, la administración de piridoxina y una revaluación de la dosis y de su horario de administración, el síndrome nefrótico es factible de ser corregido y controlado. Además de Crawhill y colaboradores, otros autores como McDonald y Fellers, Sternlieb, Leelig, Fawcett, Bostrom, Crawhill Beer y Rosenberg han comunicado su experiencia en el uso de la droga y sus resultados tanto en adultos como en niños y lo que es importante, en casos de embarazo.^{1 a 47}

Nuestro primer contacto con la droga fue realizado en 1967 al tratar un joven de 24 años de edad de origen germánico, con antecedentes maternos y colaterales de litiasis urinaria recidivante. Pensamos en la necesidad del uso de esta droga en nuestro paciente, por la historia quirúrgica del caso.

Inicialmente el paciente fue operado en la ciudad de México en el año de 1960 por un cálculo enclavado en la uretra prostática. A partir de 1963 el enfermo expulsó durante un año, más de 80 cálculos de color blanco lechoso o amarillo claro sin que su médico hubiera practicado ni examen

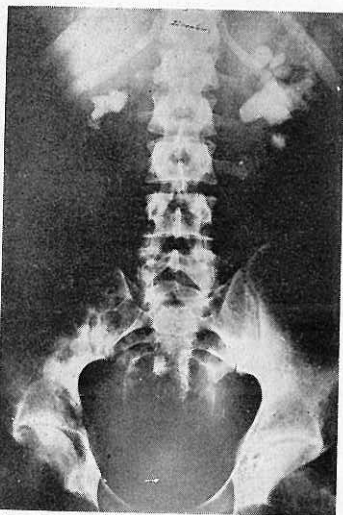


FIG. 1. Placa simple. Litiasis renal bilateral.

radiológico, análisis químico de los cálculos o estudio metabólico del paciente. En 1964 se demostró la existencia de litiasis renal bilateral (Figs. 1 y 2), por lo que fue operado en la ciudad de Viena del riñón derecho, practicándosele nefrolitotomía. Durante dos años más, siguió expulsando el mismo tipo de cálculos hasta llegar al número de 300. (El paciente llevó apunte de los mismos.) Los cálculos fueron analizados en diversas ocasiones en Europa y en todas ellas se comprobó tratarse de cálculos de cistina.

En diciembre de 1966 fue examinado en el Hospital de Johns Hopkins, en Baltimore, demostrándose por determinaciones cuantitativas, que la orina contenía grandes cantidades de cistina; se encontró además hiperuricemia de 10.2. El estudio radiológico demostró litiasis renal izquierda múltiple (Fig. 3), siendo sometido a nefrolitotomía y administrándose en el postoperatorio una terapéutica mixta de citratos y probenecid.

En enero de 1967, o sea a las tres se-

manas de la operación citada, examiné al paciente con motivo de cólico nefrítico izquierdo y hematuria total. A la exploración se encontró defensa muscular en hipocondrio izquierdo y región lumbar correspondiente. El examen de orina demostró la existencia de piuria.

En la placa simple de abdomen se observó deformación del polo renal inferior izquierdo y la existencia de varias sombras de poca densidad en el mismo polo renal (Fig. 3), una de ellas sospechosa de encontrarse en unión uretero-piélica. El urograma excretor demostró la exclusión funcional del riñón izquierdo y disminución de la misma en el derecho.

Se practicó ureterolitotomía encontrándose en unión uretero piélica un cálculo de color amarillo pálido de consistencia lisa y de forma ovoidal; por succión y lavado de pelvis renal se obtuvieron 15 calculillos con las mismas características. Bajo control ra-

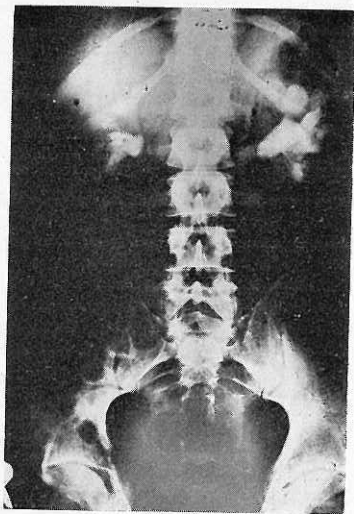


FIG. 2. Urografía excretora. Litiasis renal bilateral.

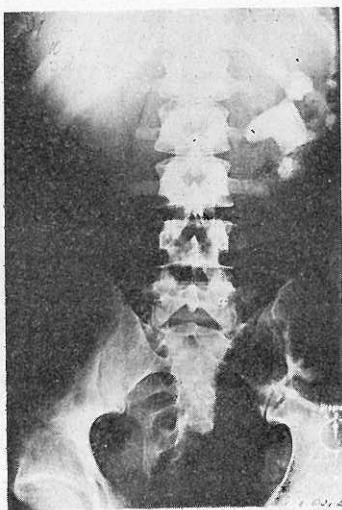


FIG. 3. Litiasis renal izquierda.

diológico transoperatorio, se demostró la persistencia de una sombra al parecer alojada en pleno parénquima que no fue posible localizar quirúrgicamente. La evolución postoperatoria fue excelente y durante dos meses expulsó 10 arenillas más.

Ante esta situación recidivante se modificó el tratamiento médico y se instituyó tratamiento mixto de penicilamina y probenecid. La dosis inicial de penicilamina fue de 1.5 gramos diarios repartida en las 24 horas. Se logró de inmediato disminuir las cifras de cistinuria.

El descenso fue progresivo: De 635 mg. de cistina por litro bajó a 600, 525, 472, 368 y 300. En esta cifra se ha mantenido.

A los 4 meses del tratamiento se observó la aparición de albuminuria (18.4 gramos por litro), de hematuria microscópica y de numerosos cilindros granulosos. El síndrome nefrótico fue controlado al suspenderse temporalmente la droga.

Con la administración de 1 gramo nocturno asociado a piridoxina ha sido posible mantener al paciente asintomático, sin síndrome nefrótico y sin la producción de nuevas sombras litíasicas o expulsión de cálculos. No se ha podido sin embargo lograr el ideal teórico de mantener la cistinuria por abajo de 200 mgs. por litro.

• ALOPURINOL EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA, DE LA HIPERURICOSURIA Y DE LA NEFROPATÍA GOTOSA

La litiasis urinaria por ácido úrico y uratos ha sido tratado durante muchos años en forma insuficiente por

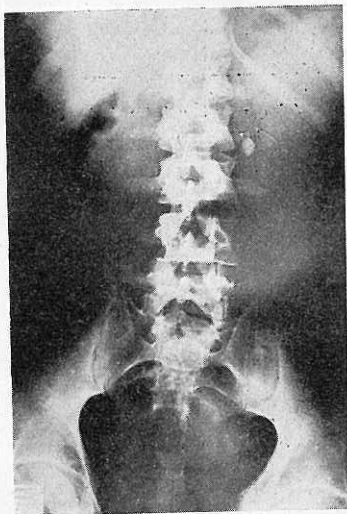


FIG. 4. Cálculo enclavado en unión uretero-piélica izquierda. Múltiples sombras en polo renal izquierdo.

no poder controlarse la hiperuricemia. El especialista ha sido capaz de diagnosticar la naturaleza del cólico nefrítico y tratar médicamente y con maniobras endoscópicas instrumentales, casos con obstrucción ureteral, algunos de ellos de gravedad por anuria obstructiva ureteral y tubular; ha establecido regímenes alimenticios bajos en purinas, ha facilitado la dilución úrica por la alcalinización de la orina y la ingestión forzada de líquidos y empleado múltiples drogas uricosúricas. Hasta recientemente, ninguna droga fue capaz de lograr lo que todos anhelábamos, cual era, evitar la formación excesiva de ácido úrico sanguíneo de origen endógeno y por consecuencia, eliminar su llegada al nefrón y al sistema tubular renal en cantidades mayores que lo normal.

Sabemos que todo individuo normal y con dieta balanceada, mantiene de 850 a 650 mg de ácido úrico corporal, eliminando diariamente de 400 a 600 mg del mismo, el 78% por la orina y el resto por las materias fecales. Si ocurre alteración en el equilibrio de eliminación, y/o un exceso de su producción metabólica, y por un metabolismo defectuoso de las nucleoproteínas, sobreviene hiperuricemia, que es primaria en los gotosos y secundaria en diversos padecimientos como la leucemia, el linfoma, la policitemia vera, el mieloma múltiple, la psoriasis y la nefropatía crónica. Aún más, iatrogénicamente se produce por la administración de tiazidas y por el uso de antimetabolitos. El aporte constante de exceso de ácido úrico hacia el riñón, da lugar

a la formación de tofos intersticiales con reacciones tisulares que llevan a la esclerosis, a la insuficiencia renal y a lo que se conoce desde hace una década como nefropatía gotosa. Hemos estudiado enfermos gotosos y no gotosos, ambos grupos hiperuricémicos e hiperuricosúricos, que progresivamente han desarrollado insuficiencia renal crónica. Muchos de estos pacientes sufrieron por años, ataques recidivantes de cólico nefrítico, con la eliminación constante de cristales de ácido úrico y cálculos de uratos puros o combinados a oxalatos. Tratamos ahora a todo paciente con hiperuricemia lo más tempranamente posible, a fin de prevenir las lesiones renales y la formación de cálculos urinarios, disminuyendo las cifras de ácido úrico circulante. Esto se ha logrado gracias al alopurinol, droga descubierta por Elliot y utilizada originalmente para incrementar la eficacia terapéutica de la 6-mercaptopurina y otras tro-purinas, en el tratamiento de la leucemia.

El alopurinol actúa sobre el catabolismo de las purinas, bloqueando la producción del ácido úrico, gracias a su efecto inhibitorio sobre la oxidasa de la xantina, inhibiendo la conversión metabólica de la hipoxantina a xantina y de ésta a ácido úrico. Difiere de los uricosúricos en que éstos bajan el nivel sérico, por aumento de la excreción.

El alopurinol baja ambos. Evita por lo tanto al riñón con nefropatía, el tener que excretar un exceso de ácido úrico.

Normalmente, la excreción renal del ácido úrico se realiza por filtración glo-

merular, estimándose que del 90 al 96% del filtrado se reabsorbe en el túbulo distal. En condiciones de hiperuricemia, la carga de ácido úrico ofrecida al túbulo proximal está aumentada, con lo que se favorece su precipitación y formación de cristales. Estos se depositan en la luz tubular, ocasionando reacción nefrotóxica sobre el epitelio, sobreviniendo una reacción inflamatoria intersticial y fibrosis. La acidez de la orina favorece la precipitación del ácido úrico; este fenómeno es secundario a la incapacidad en el gotoso para producir amonio a partir de su precursor normal, la glutamina.

Con el alopurinol se suprime la fuente productora de ácido úrico bajándose progresivamente la tasa sanguínea del mismo y evitándose la formación de nuevos cristales o tofos articulares y renales. Al suprimirse la vía metabólica que lo produce, hay oportunidad para que el ácido úrico acumulado se movilice, más aún, con el uso de uricosúricos como el probenecid, droga que interfiere en su reabsorción tubular, pero cuando se usa, es necesario tener cuidado en alcalinizar la orina y forzar líquidos para evitar su precipitación ureteral. Los uricosúricos sin embargo, son poco eficaces, cuando existe daño renal.

Se requiere una semana para que la baja uricémica tenga lugar ya que el efecto es lento; el nivel sanguíneo se eleva también lentamente cuando se suspende la droga. En enfermos con tofos, la baja de los niveles excretores es aún más lenta. La depuración renal de los oxipurinas resultantes de la ac-

ción del alopurinol, es 10 veces mayor que la del ácido úrico. La filtración glomerular y la depuración de uratos no se modifican con el uso de la droga. La asociación de alopurinol con un agente uricosúrico puede hacer aumentar ambas excreciones, la de oxipurinas y la de uratos.

Dosis. Se utilizan de 200 a 300 mg. por día; la dosis máxima será de 600 mg. Se presenta en forma comercial bajo el nombre de Zyloprim, en tabletas de 100 mg. La dosis infantil es de 50 mg. 3 veces al día y en niños menores de 6 años, la dosis total en 24 horas es de 75 a 100 mg.

Reacciones de intolerancia. Pueden presentarse erupciones, fiebre, alopecia, náusea, vómito, diarrea, leucopenia, astenia y neuritis periférica. Estos síntomas desaparecen al suspenderse la droga.^{48 a 49}

En el curso de tres años hemos tratado un lote de 55 pacientes adultos y 2 infantiles, lográndose evitar las recidivas de cólico nefrítico, bajar los niveles sanguíneos de ácido úrico a límites normales y se ha mejorado la función renal en casos considerados como reversibles. En un caso irreversible se pensó en la hemodiálisis.

En tres casos, la nefropatía ha estado asociada a diabetes y a litiasis renal mixta. En 7 el problema emergente ha sido el de anuria. Todos fueron satisfactoriamente controlados. En todos los casos se ha realizado una terapéutica mixta con alopurinol con excelentes resultados. Solamente en un caso se tuvo que retirar la droga por decaimiento general importante, anorexia, náusea y

prurito, pero como la enferma había sido tratada durante 2 meses con 300 mg. diarios con alopurinol, al suspenderse el medicamento, se sintió mucho mejor que durante años antes y así ha continuado por más de seis meses; observándose además mejoría de la función renal, carente de crisis de artritis con uricemia dentro de límites normales.

No estamos en condiciones aún de informar cual pueda ser el futuro de pacientes con nefropatía gotosa avanzada, tratados con alopurinol.

En estos casos es necesario recurrir a la biopsia renal y a tinciones histológicas especiales de la misma, así como a la microscopía electrónica, para poder identificar la naturaleza patológica de la entidad y poder clasificarla como de nefropatía gotosa.

Todo enfermo gotoso o hiperuricémico es susceptible de sufrir a la larga de una lesión renal, por lo tanto debe buscarse en ellos la proteinuria silenciosa, la valoración de la filmación glomerular y datos de la química sanguínea. Para instituir el tratamiento con el alopurinol es necesario realizar determinaciones del funcionamiento hepático y renal, biometría y vigilancia de la química sanguínea.

REFERENCIAS

Tratamiento de la cistinuria

1. Albahary, C. y Guillaume, J.: *Lead poisoning and penicillamine*. Press. med. 74: 2193, 1966.
2. Blattner, R. J.: *Hemolytic anemia associated with Wilson's disease*. J. Pediat. 71: 284, 1967.
3. Beer, W. E. y Cooke, K. B.: *Epidermolysis bullosa induced by penicillamine*. Brit. J. Dermat. 79: 123, 1967.
4. Beer, W. E., Madras, M. B., Lyle, W. H. y Manc. M. D.: *Penicillamine for the treatment of Darier's disease and other disorders of keratin formation*. Lancet. 2: 1337, 1966.
5. Bostrom, H. y Wester, P. O.: *Excretion of trace elements in two penicillamine-treated cases of cystinuria*. Acta Bartter, F. C.: *Cystinuria*. Ann. Intern Med. 62: 796, 1965.
6. Brand, E.; Harris, M. M., y Biloon, S.: *Cystinuria. The excretion of a cystine complex which decomposes in the urine with the liberation of free cystine*. J. Biol. Chem. 86: 315, 1930.
7. Corcos, J. M.: *Neutrophilic agranulocytosis during administration of penicillamine*. J.A.M.A. 189: 265-268, 1964.
8. Crawhill, J. C.; Scowen, E. F., y Watts, R. E. W.: *Effect of penicillamine on cystinuria*. Brit. Med. J. 1: 588, 1963.
9. Crawhill, J. C.; Scowen, E. F., y Watts, R. W. E.: *Further observations on use of D-penicillamine in cystinuria*. Brit. Med. J. 1: 1411, 1964.
10. Crawhill, J. C. Scowen, E. F.; Thompson, C. J., y Watts, R. W. E.: *Dissolution of cystine stones during D-penicillamine treatment of a pregnant patient with cystinuria*. Brit. M. J. 2: 216, 1967.
11. Critz, J. B.: *Copper metabolism in Wilson's disease*. South Dakota J. Med. 19: 59, 1966.
12. Dent, G. E.: *Treatment of cystinuria*. Brit. Med. J. 1: 403, 1965.
13. Fellers, F. X., y Shahidi, N. T.: *Nephrotic syndrome induced by penicillamine therapy*. Amer. J. Dis. Child. 98: 669, 1959.
14. Fawcett, N. P.; Nyhan, W. L., y Anderson, W. W.: *Thrombocytosis during treatment of cystinuria with penicillamine*. J. Pediat. 69: 976, 1966.
15. Cantner, G. E., Jr., Ramsey, R., Kirsch, A., y Zuckner, J.: *The effect of drug therapy on lymphocyte transformation*. Arthritis & Rheumatism. 9: 505, 1966.
16. Haslam, M. T.: *Cellular magnesium levels and the use of penicillamine in the treatment of Huntington's Chorea*. J. Neurol. Neurosurg. & Psychiat. 30: 185, 1967.
17. Harris, E., Jr.; Jaffe, I., y Sjoerdsma, A.: *Effect of penicillamine on collagen in man*. Arthritis & Rheumatism. 9: 509, 1966.

19. Hollister, L. E.; Moore, F. F.; Forrest, F., y Bennett, J. L.: *Antipyridoxine effect of D-penicillamine in schizophrenic men*. Am. J. Clin. Nutrition. 19: 307, 1966.
20. Holtzman, N. A.; Elliott, D. A., y Heller, R. H.: *Copper intoxication: report of case with observations on ceruloplasmin*. New England, J. Med. 275: 347, 1966.
21. Holtzman, N. A.; Naughton, M. A.; Iber, F. L., y Gaumintz, B. M.: *Ceruloplasmin in Wilson's disease*. J. Clin. Invest. 46: 993, 1967.
22. Katz, R.: *Penicillamine-induced skin lesions: a possible example of human lathyrism*. Arch. Dermat. 95: 196, 1967.
23. Kekki, M.; Koseklo, P., y Nikkila, E. A.: *Influence of penicillamine on the turnover of I-131-labeled ceruloplasmin in Wilson's disease*. Metabolism. 15: 1029, 1966.
24. Lange, J.: *On the long-term treatment of Wilson's disease with penicillamine*. Deutsch. Z. Nervenheilk. 183: 63, 1961.
25. Lorber, A.: *Penicillamine therapy for rheumatoid lung disease; effects on protein sulphhydryl groups*. Nature. 210: 1235, 1967.
26. Lotz, M., y Bartter, F. C.: *Stone dissolution with penicillamine in cystinuria*. Brit. Med. J. 2: 1408, 1965.
27. Liljestrand, A.: *Ocular side effects of new drugs, some viewpoints*. Acta Ophth. 44: 183, 1966.
28. McIntyre, N.; Clink, H. M.; Levi, A. J.; Cumings, J. N., y Sherlock, S.: *Hemolytic anemia in Wilson's disease*. New Engl. J. Med. 276: 439, 1967.
29. McDonald, J. E., y Henneman, P. H.: *Stone dissolution in vivo and control of cystinuria with D-penicillamine*. New Engl. J. Med. 273: 578, 1965.
30. Monnet, P.; Gauthier, J.; Cotte, J.; Vallon, J. J.; Nicolas, A., y Ruitton-Ugliengo, Mme.: *The essential hepatorenal form of Wilson's disease in a brother and sister and its treatment with penicillamine*. Pediatrie. 16: 565, 1961.
31. Michlke, K., y Kohlhardt, I.: *The immuno-depressant action of D-penicillamine in the treatment of chronic progressive polyarthritis*. Ztschr. Rheumaforsch. 26: 56, 1967.
32. Perol, R.; Graveleau, J.; Potter, M., y Morin, M.: *The therapeutic effects of D-penicillamine in three cases of lead poisoning*. Sem. Hop. Paris. 38: 3342, 1962.
33. Rosenberg, L. E., y Hayseltt, J. P.: *Nephrotoxic effects of penicillamine in cystinuria*. J.A.M.A. 201: 698, 1967.
34. Rice, E. W., y Goldstein, N. P.: *Copper content of saliva of normal subjects and treated Wilson's disease patients*. Metabolism. 15: 1050, 1966.
35. Selander, S.; Cramer, K., y Halberg, L.: *Penicillamine for lead poisoning*. Brit. J. Indust. Med. 23: 282, 1966.
36. Seeling, M. S.: *Penicillamine and the nephrotic syndrome*. J.A.M.A. 199: 767, 1967.
37. Smiley, J. D.; Johnson, R. L., Jr., y Ziff, M.: *Effect of D-penicillamine on pulmonary function in patients with progressive systemic sclerosis*. Arthritis & Rheumatism. 10: 313, 1967.
38. Sternlieb, I., y Sheinberg, I. H.: *The prevention of clinical Wilson's disease*. Delaware, M. J. 39: 161, 1967.
39. Sternlieb, I., y Sheinberg, I. H.: *Penicillamine therapy for hepatolenticular degeneration*. J.A.M.A. 189: 748, 1964.
40. Scheinberg, I. H., y Sternlieb I.: *The liver in Wilson's disease*. Gastroenterology 37: 550, 1959.
41. Tauxe, W. N., Goldstein, N. O., Randall, R. V. y Gross, J. B.: *Radiocopper studies in patients with disease and their relatives*. Am. J. Med. 41: 375, 1966.
42. Sternlieb, I.: *Penicillamine and the nephrotic syndrome*. J.A.M.A. 198: 1311, 1966.
43. Tu, J.; Blackwell, R. Q. y Lee, P. F.: *D. L. Penicillamine as a cause of optic axial neuritis*. J.A.M.A. 185: 83, 1963.
44. Tu, J. B. y Blackwell, R. Q.: *Studies on levels of penicillamine induced cupriuresis in heterozygotes of Wilson's disease*. Metabolism 16: 507, 1957.
45. Walshe, J. M.: *Treatment of Wilson's disease with penicillamine*. Lancet 1: 188, 1960.
46. Werner, T. y Weinmann, H. M.: *A decade of penicillamine*. Med. Klin. 61: 1827, 1966.
47. Zabors, T. E.: *Miscellaneous side effects during prolonged phenothiazine therapy*. Wisconsin M. J. 66: 115, 1966.
48. Zuckner, J.; Ramsey, R. H.; Dorner, R. W. y Gantner, G. E., Jr.: *D-penicillamine therapy in rheumatoid arthritis*. Arthritis & Rheumatism 10: 322, 1967.

Alopurinol en la hiperuricemia

49. Elion, G. B.: *Relationship between metabolic fates and antitumor activities of thiopurines*. Cancer Research, 23: 1207, 1963.
50. De Conti, R. C. y Calabresi, P.: *Use of allopurinol for prevention and control of hyperuricemia in patients with neoplastic disease*. New Eng. J. Med. 274: 481, 1966.
51. Heptinstall, H. R.: *Pathology of the Kidney*. Boston. Little Brown and Co., 1966, p. 496.
52. Klinenberg, J. R.: *The effectiveness of a xantine oxidase inhibitor (HPP) in the treatment of gout*. Arthr. & Rheum. 6: 779, 1963.
53. Klinenberg, J. R.; Goldfinger, S. E. y Seegmiller, J. E.: *The effectiveness of xantine oxidase inhibitor, allopurinol in the treatment of gout*. Ann. Int. Med. 62: 639, 1965.
54. Rundles, R. W.: *Effect of a xantine oxidase inhibitor on thiopurine metabolism, hyperuricemia and gout*. Trans. Assoc. Amer. Phys. 76: 126, 1963.
55. Rundles, R. W.; Metz, E. N. y Silberman, H. R.: *Allopurinol in the treatment of gout*. Ann. Int. Med. 64: 229, 1966.
56. Schreiner, G. E.; Gout nephropaty. En: *Diseases of Metabolism*. Duncan, G. G. (Ed.) New York, W. B. Saunders. Co., 1963, p. 1149.
57. Vogler, W. R.: *Metabolic and therapeutic effects of allopurinol in patients with leukemia and gout*. Amer. J. Med. 40: 548, 1966.
58. Wyngaarden, J. B.: *Control of Hyperuricemia with hydroxyypyrazolopyrimidine, a purine analogue which inhibits uric acid synthesis*. Arthr. & Rheum. 6: 306, 1963.
59. Wyngaarden, J. B.; Rundles, R. W. y Metz: *Allopurinol in the treatment of gout*. Ann. Int. Med. 62: 842, 1965.
60. Yu, T. F., y Gutman, A. B.: *Effect of allopurinol (4 hydroxypyrazolo 3, 4-d pyrimidine) on serum and urinary uric acid in primary and secondary gout*. Am. J. Med. 37: 885, 1964.
-