



Libros  
Virtuales  
IntraMed



## Capítulo IX

## ANTIGOTOSOS

Dr. Edgardo Jares

### Descripción

El alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa, enzima responsable de la conversión de la hipoxantina a la xantina y de la xantina al ácido úrico, el producto final de catabolismo de las purinas en el hombre. Reduce la producción de ácido úrico, por lo que se utiliza en el tratamiento de la gota. Se puede administrar por vía oral o intravenosa. Su vida media plasmática es de 1 a 2 horas y su metabolito activo, el oxipurinol, tiene una vida media de 18 a 30 horas.

### Incidencia

Aparece una erupción maculopapular en el 2% de los pacientes. Aparentemente es más frecuente en pacientes con déficit renal o que reciben ampicilina o amoxicilina más alopurinol.

También puede aparecer el síndrome de hipersensibilidad generalizada en un 0,4%, especialmente en insuficiencia renal o administración concomitante de diuréticos.

### Factores de Riesgo

Estudios recientes en Europa demostraron un aumento del haplotipo HLA-B\*5801 en pacientes que sufren síndrome de Stevens-Johnson por alopurinol.

### Manifestaciones Clínicas

#### ❖ Reacciones cutáneas:

Son las más comunes y pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento. Existen informes de hasta 2 años después del inicio de la medicación. Pueden ser graves y, en ocasiones, fatales. Las más frecuentes son prurito y maculopápulas; a veces aparece descamación, otras veces, aparecen lesiones purpúricas y raramente, exfoliación. En ocasiones se producen alopecia, onicólisis o liquen plano.

#### ❖ Hipersensibilidad generalizada

También llamada "erupción por drogas con síntomas sistémicos y eosinofilia" o en inglés drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Reacciones cutáneas asociadas con exfoliación, fiebre, linfadenopatía, artralgia y eosinofilia que se asemejan al síndrome de Stevens-Johnson y a la necrólisis epidérmica tóxica. En ocasiones, aparece dermatitis bullosa vesicular. El exantema pustuloso generalizado fue asociado a esta droga, entre otras. Suele aparecer en pacientes que reciben dosis plenas con insuficiencia renal y, probable-

mente, esté relacionado con la acumulación de oxipurinol. Aparece entre 2 y 4 semanas después de la iniciación de la administración de la droga. Presenta erupción cutánea (92%), fiebre (87%), hepatitis (68%), leucocitosis (39%), eosinofilia (73%), insuficiencia renal progresiva (85%) o muerte (21%).

#### ❖ Habitualmente cursa sin adenopatías.

Las pústulas duran alrededor de 9 a 10 días, seguidas por descamación anular. La vasculitis, asociada a alopurinol y la respuesta tisular se pueden manifestar de formas diversas incluyendo hepatitis, nefritis intersticial y más raramente, epilepsia. Si se producen estas reacciones, el alopurinol se deberá interrumpir de forma inmediata y permanente. Los corticosteroides podrían ser beneficiosos en estas situaciones pero su uso es controvertido.

#### ❖ Métodos de Diagnóstico

- ▶ El diagnóstico es clínico.

### Criterios

Se observa una historia clara de exposición al alopurinol

Puede comprobarse una ausencia de exposición a otras drogas productoras de cuadro similar (Ej. antiepilépticos, sulfamidas, dapsona, minociclina, antirretrovirales)

Dos criterios mayores:

Empeoramiento de la función renal

Daño hepatocelular agudo

Necrólisis epidérmica tóxica o eritema multiforme o erupción maculopapular difusa o dermatitis exfoliativa.

O un criterio mayor y al menos un criterio menor

Fiebre

Eosinofilia

Leucocitosis

### Mecanismos

❖ Síndrome de hipersensibilidad sistémico: acumulación de oxipurinol con mecanismos tóxicos, formación de anticuerpos contra componentes tisulares y vasculitis por inmunocomplejos.

❖ Reacción mediada predominantemente por células T CD8

citotóxicas.

## Manejo

**Prevención:** Debe evitarse la administración del alopurinol en pacientes con hiperuricemia asintomática. Debe ajustarse la dosis de acuerdo con la función renal.

**Desensibilización:** Es peligrosa en pacientes con erupciones vesículoampollares, por ejemplo en el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o dermatitis exfoliativa y también, en pacientes con compromiso hepático o renal presuntamente mediado por inmunidad celular frente a alopurinol.

Esta droga estaría indicada en casos de necesidad de la medicación sin alternativas útiles, con reacciones presuntamente mediadas por la IgE, por ejemplo, reacciones urticarianas, erupciones pruriginosas, o en ciertos casos de hipersensibilidad retardada, por ejemplo en reacciones fijas por la droga.

**Desensibilización oral:** Se prepara de la siguiente manera: se trituran en mortero 2 comprimidos de alopurinol de 100 mg, se mezclan con 33 ml de solución de metilcelulosa al 1% y 5 ml de saborizante. Se diluye luego hasta obtener 100 ml. Se obtiene una suspensión que contiene 10 mg/5ml. Se diluyen 10 ml de esta suspensión hasta 100 ml para obtener una concentración de 1mg/5 ml (200 µg/ml).

### Protocolo de desensibilización oral\*

Dosis diaria	Preparación†	Días (aproximados)
50 µg	0,25 ml suspensión (1 mg/5 ml)	1-3
100 µg	0,5 ml suspensión (1 mg/5 ml)	4-6
200 µg	1 ml suspensión (1 mg/5 ml)	7-9
500 µg	2,5 ml suspensión (1 mg/5 ml)	10-12
1 mg	5 ml suspensión (1 mg/5 ml)	13-15
5 mg	2,5 ml suspensión (1 mg/5 ml)	16-18
10 mg	5 ml suspensión (1 mg/5 ml)	19-21
25 mg	12,5 ml suspensión (1 mg/5 ml)	22-24
50 mg	Medio comp. 100 mg	25-27
100 mg	Un comp. 100 mg	28

\* En pacientes de alto riesgo, las dosis iniciales deben ser menores, por ejemplo, 10 µg y 25 µg /0,05 ml y 0,12 ml de la suspensión), y se recomienda subir las dosis cada 5-10 días o más.

† Se utilizan 2 suspensiones de 1 y 10 mg/5 ml.

## Intravenosa

En caso de necesidad urgente de la droga o falla de la vía oral, Se aplica el alopurinol sódico

Dosis n. <sup>a</sup>	Dosis	Dosis n. <sup>a</sup>	Dosis
1	0,1 µg	11	200 µg
2	0,2 µg	12	500 µg
3	0,5 µg	13	1 mg
4	1 µg	14	2 mg
5	2 µg	15	5 mg
6	5 µg	16	10 mg
7	10 µg	17	20 mg
8	20 µg	18	50 mg
9	50 µg	19	100 mg
10	100 µg		

\* Todas las dosis por vía IV. Dosis 1 a 12 cada 15 minutos. Dosis 13 a 19 cada 30 minutos. La primera dosis oral de 150 mg a las 6 horas de la última dosis IV. Continuar por 2 semanas con 150 mg, cada 12 horas y luego pasar a 300 mg/día.

---

---

## Bibliografía

- Fam AG, Dunne SM, Iazzetta J, Paton TW. Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions. *Arthritis Rheum.* 2001 Jan;44(1):231-8.
- Schumacher MJ, Copeland JG. Intravenous desensitization to allopurinol in a heart transplant patient with gout. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004 Mar;92(3):374-6.
- Gutierrez-Macias A, Lizarralde-Palacios E, Martinez-Odriozola P, Miguel-De la Villa F. Fatal allopurinol hypersensitivity syndrome after treatment of asymptomatic hyperuricaemia. *BMJ* 2005;331:623-624.
- Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 1984;76:47-56.
- Webster E, Panush RS. Allopurinol hypersensitivity in a patient with severe, chronic, tophaceous gout. *Arthritis Rheum.* 1985; 28:707-709
- Kelso JM, Keating RM. Successful desensitization for treatment of a fixed drug eruption to allopurinol. *J Allergy Clin Immunol.*1996;97:1171-1172.
- Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halley S, Naldi L, Bouwes-Bavinck JN, Sidoroff A, de Toma C, Schumacher M, Roujeau JC, Hovnanian A, Mockenhaupt M; for the RegiSCAR study group. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics.* 2008 Feb;18(2):99-107
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel M. *Drug Allergy.* Editions de Condè, Paris France, 2008