

Hipersensibilidad al alopurinol. Eficacia de un protocolo de desensibilización en tres casos

J. DOMÍNGUEZ ORTEGA, C. TRINDADE, A. ALONSO LLAMAZARES,
A. CASTELLANO BRAVO, M. CIMARRA ALVÁREZ-LOVEL,
C. MARTÍNEZ-CÓCERA.

Servicio de Alergia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

HYPERSENSITIVITY TO ALLOPURINOL. EFFICACY OF A DESENSITIZATION PROCEDURE IN THREE CASES

RESUMEN

El alopurinol es usado como tratamiento de las hiperuricemias al impedir la formación de ácido úrico inhibiendo la enzima xantino-oxidasa. Habitualmente bien tolerado, se establece una prevalencia de reacciones adversas de hasta el 10%, fundamentalmente gastrointestinales y neurológicas, habiéndose descrito manifestaciones de hipersensibilidad (rash, vasculitis o dermatitis exfoliativa). Debe valorarse la necesidad de tratamiento y plantear en estos casos una "desensibilización" al fármaco.

Presentamos tres pacientes con hipersensibilidad cutánea al alopurinol, dos con urticaria y uno con exantema fijo. Las pruebas cutáneas fueron negativas, diagnosticándose mediante provocación oral. Se inició un protocolo de desensibilización, realizado de modo ambulatorio, manteniendo la última dosis tolerada 4-5 días y alcanzándose dosis terapéuticas sin reacciones secundarias de importancia (prurito palmo-plantar en un caso, con posterior tolerancia).

Esta experiencia, unida a lo comunicado previamente, muestra que la desensibilización al alopurinol debe ser una alternativa terapéutica válida cuando existe hipersensibilidad y necesidad de tratamiento con el fármaco.

PALABRAS CLAVE: Alopurinol. Alergia. Desensibilización. Hiperuricemia.

ABSTRACT

Allopurinol is often prescribed for the treatment of hyperuricemia. It inhibits the uric acid production binding tightly to xanthine oxidase. Although it is generally well tolerated, an almost 10% prevalence of adverse reactions has been reported, particularly gastrointestinal and neurological effects. Some hypersensitivity syndromes have also been described (rash, vasculitis or exfoliative dermatitis). In these cases, if a substitute treatment is not available, a desensitization procedure to the drug must be considered.

We present three patients with cutaneous hypersensitivity to allopurinol, two who developed urticaria and other one who had a fixed drug eruption. Skin test were all negatives with positive oral challenge test. An outpatient desensitization procedure to allopurinol was initiated, repeating the last tolerated doses for 4 or 5 days, and reaching maintenance therapeutic drug doses without any significant adverse effect (only one case of cutaneous pruritus). These experiences and the previously reported in the literature, show that the desensitization to allopurinol is a good therapeutic alternative in hypersensitivity reactions to the drug.

KEY WORDS: Allopurinol. Allergy. Desensitization. Hyperuricemia.

Domínguez Ortega J, Trindade C, Alonso Llamazares A, Castellano Bravo A, Cimarra Álvarez-Lovel M, Martínez-Cócera C. Hipersensibilidad al alopurinol. Eficacia de un protocolo de desensibilización en tres casos. An Med Interna (Madrid) 2001; 18: 27-28.

INTRODUCCIÓN

El alopurinol (4-hidroxipirazol 3,4-d pirimidina) es usado en el tratamiento de las hiperuricemias al disminuir la síntesis de ácido úrico mediante la inhibición de la enzima xantino-oxidasa. Está especialmente indicado en pacientes con gota e Insuficiencia Renal Crónica (IRC), donde otros fármacos son menos efectivos o carecen de indicación terapéutica. Si bien es un fármaco habitualmente bien tolerado, se ha establecido una prevalencia de reacciones secundarias en torno al 10% siendo preferentemente manifestaciones gastrointestinales y neurológicas. Se ha descrito un síndrome

de hipersensibilidad que incluye erupción maculopapulosa, dermatitis exfoliativa o exantema fijo, así como alteraciones analíticas (eosinofilia), fallo renal y/o hepático (1).

En estos pacientes, la necesidad de un tratamiento mantenido con alopurinol obliga a valorar la posibilidad de una desensibilización al fármaco. Consideramos este procedimiento como una buena alternativa terapéutica, eficaz y segura, que se puede realizar de modo ambulatorio en la mayoría de los casos. Presentamos tres casos de desensibilización a alopurinol que fueron completadas con éxito en pacientes con hipersensibilidad cutánea.

Trabajo aceptado: 24 de Abril de 1999

Correspondencia: Javier Domínguez Ortega. Servicio de Alergia. Hospital Clínico San Carlos. Avenida Martín Lagos s / n. 28040 Madrid.

CASOS APORTADOS

Caso n.º 1: Nos fue remitido por el Servicio de Nefrología del Hospital, un paciente, varón, de 80 años, con hiperuricemia e IRC (creatinina 2,1 mg/dl), tras haber presentado un cuadro urticarial y angioedema facial tras la toma de la segunda dosis de 100 mg de alopurinol, precisando tratamiento médico urgente. Refería que, en una ocasión anterior, presentó prurito en extremidades inferiores que cedió tras la retirada del fármaco.

Caso n.º 2: Varón de 55 años con hiperuricemia y ataques de gota, fue remitido desde el Servicio de Reumatología tras la aparición en dos ocasiones y coincidiendo con la administración de 200 mg de alopurinol, de una erupción papular en pene, diagnosticándose de exantema fijo medicamentoso por el Servicio de Dermatología.

Caso n.º 3: Se trataba de un varón de 61 años, aquejado de hiperuricemia, tofos y ataques de gota, que presentó maculo-pápulas eritemato-pruriginosas a las 2 horas de la administración de 300 mg de alopurinol. Había seguido tratamiento con alopurinol varios meses antes, suspendiéndolo tras la aparición de un cuadro similar.

El estudio alergológico incluyó pruebas cutáneas en prick que resultaron negativas, y provocación oral, objetivándose pápulas eritematosas con 20 mg de alopurinol en el paciente nº1 y 25 mg en el 3. No se realizó provocación en el número 2 al tener estudio completo por parte del Servicio de Dermatología.

Tras consentimiento informado, se inició pauta de desensibilización (Tabla I) repitiendo la última dosis tolerada durante 4-5 días hasta alcanzar dosis de mantenimiento (100 mg en el paciente número

1 y 300 en los otros dos). Sólo en uno de los casos (número 1), tras 80 mg refirió prurito sin objetivarse lesiones cutáneas. Tras administrar la dosis previa tolerada, se continuó sin nuevas incidencias.

DISCUSIÓN

La hipersensibilidad al alopurinol, un 0,4 % de las reacciones adversas, limita la posibilidad de tratamiento en aquellos pacientes que la sufren, más aún cuando se dispone de menor número de alternativas terapéuticas como en el caso de la hiperuricemia e IRC. Desde 1976 (2), se han comunicado desensibilizaciones al fármaco utilizándose pautas distintas. Como en nuestra serie, la mayoría de los casos corresponden a varones de edades superiores a los 35 años, teniendo en la IRC una mayor incidencia especialmente si se asocia al uso de diuréticos tiacídicos (3). En consonancia con este dato, el paciente número 1, aquejado de IRC, fue el único que presentó alguna complicación durante la desensibilización, si bien solamente se trató de prurito cutáneo, manifestación subjetiva, y que no impidió completar el proceso, alcanzándose la dosis recomendada en la insuficiencia renal.

Se han empleado pautas rápidas orales de desensibilización (4) e incluso parenterales (5), siempre con el paciente hospitalizado. El protocolo aplicado en nuestro Servicio, permite un control ambulatorio del paciente ya que se requiere su permanencia en el hospital exclusivamente los días en los que se incrementa la dosis y únicamente durante aproximadamente 6 horas. Es necesario destacar que, a diferencia de otros autores (6), no se ha realizado tratamiento con corticoides o antihistamínicos de modo profiláctico sin que, por ello, se halle un mayor número de reacciones adversas.

Finalmente, destacar la eficacia del protocolo en los dos casos de urticaria y también en el paciente con exantema fijo, lo cual coincide con lo comunicado previamente en la literatura (6,7), aunque nosotros no precisamos ingreso hospitalario para llevar a cabo el protocolo.

Creemos que la desensibilización al alopurinol es una opción válida cuando existe hipersensibilidad y es preciso mantener el tratamiento con dicho fármaco. Es segura y muy eficaz, por lo que debe ser conocida por los médicos que tratan esta patología, recordando que ante un abandono terapéutico o un incremento de dosis, deberá reiniciarse la desensibilización.

TABLA I

Días 1 al 4	5 mg-0 mg-0 mg	Total: 5 mg
Días 5 al 8	5 mg-5 mg-0 mg	Total: 10 mg
Días 9 al 12	5 mg-5 mg-5 mg	Total: 15 mg
Días 13 al 16	20 mg-0 mg-0 mg	Total: 20 mg
Días 17 al 19	20 mg-20 mg-0 mg	Total: 40 mg
Días 20 al 24	20 mg-20 mg-20 mg	Total: 60 mg
Días 25 al 29	80 mg-0 mg-0 mg	Total: 80 mg
Día 30	100 mg-0 mg-0 mg	Total 100 mg

Se recoge en la Tabla I el protocolo realizado de modo ambulatorio en los primeros 30 días hasta alcanzar la dosis de 100 mg cada 24 horas. En los posteriores incrementos de dosis, se puede disminuir el intervalo necesario para cada nuevo ascenso

Bibliografía

- García Puig J, Martín Gutiérrez JC, De Miguel Mendieta E, Mateos Antón F. Hiperuricemia y gota. *Medicine (Esp)* 1997; 58: 2641-2650.
- Meyrier A. Desensitization in a patient with chronic renal disease and severe allergy to allopurinol (letter). *Br Med J* 1976; 2: 458.
- Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. *Am J Med* 1984; 76: 47-56.
- Fam AG, Lewtas J, Stein J, Paton TW. Desensitization to allopurinol in patients with gout and cutaneous reactions. *Am J Med* 1992; 93: 299-302.
- Walz-Leblanc BA, Reynolds WJ, MacFadden DK. Allopurinol sensitivity in a patient with chronic tophaceous gout: success of intravenous desensitization after failure of oral desensitization. *Arthritis Rheum* 1992; 34: 1329-31.
- Kelso JM, Keating RM. Successful desensitization for treatment of a fixed drug eruption to allopurinol. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1171-2.
- Umpierrez A, Cuesta-Herranz J, De las Heras M, Lluch-Bernal M, Figueredo E, Sastre J. Successful desensitization of a fixed drug eruption caused by allopurinol. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101 (2 Pt 1): 286-287.