

De-sensitization to allopurinol in a patient with tophi gout

Desensibilización a alopurinol en paciente con gota tofácea

Eunice Giselle López-Rocha,¹ Gerardo Hernández-Montoya,² Alberto Hernán Rodríguez-Pesina,²
Karen Alicia Rodríguez-Mireles³

Abstract

Background: Allopurinol is a xanthine oxidase inhibitor used in the treatment of patients with gout. Approximately 2% of patients are affected by adverse reactions to this drug. Severity ranges from mild rashes to severe reactions in up to 0.4% of cases. De-sensitization is carried out by administering increasing doses of the drug.

Case report: Thirty-year old man diagnosed with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia treated with bezafibrate and pravastatin, systemic arterial hypertension treated with losartan and a 10-year history of hyperuricemia with gout. Tophi were found in metacarpophalangeal joints and elbows. Treatment was started with allopurinol 300 mg/day. Two weeks later, he experienced facial erythema with itching and maculopapular lesions on the malar region 1 hour after the medication was ingested. An outpatient drug de-sensitization protocol was initiated, starting with 5 mg, and with gradual dose increases every 4 to 5 days for 59 days until the desired maintenance dose (300 mg) was reached.

Conclusions: Experience shows that de-sensitization to allopurinol is a safe alternative when there is hypersensitivity and treatment with this drug is required.

Keywords: Tophi gout; Uric acid; De-sensitization to allopurinol

Este artículo debe citarse como: López-Rocha EG, Hernández-Montoya G, Rodríguez-Pesina AH, Rodríguez-Mireles KA. Desensibilización a alopurinol en paciente con gota tofácea. Rev Alerg Mex. 2018;65(3):316-320

ORCID

Eunice Giselle López-Rocha, 0000-0001-9242-0114; Gerardo Hernández-Montoya, 0000-0001-7578-6990;
Alberto Hernán Rodríguez-Pesina, 0000-0002-0397-2708; Karen-Alicia Rodríguez Mireles, 0000-0002-9613-8156

¹Alergia e Inmunología Clínica, práctica privada, San Luis Potosí, México

²Hospital General Río Verde, Río Verde, San Luis Potosí, México

³Alergia e Inmunología Clínica, práctica privada, Nuevo León, México

Correspondencia: Eunice Giselle López-Rocha.

aeri_05@hotmail.com

Recibido: 2018-03-08

Aceptado: 2018-07-12

DOI: 10.29262/ram.v65i3.369



Resumen

Antecedentes: El alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa usado en el tratamiento de pacientes con gota. Aproximadamente 2 % de los pacientes son afectados por reacciones adversas a dicho fármaco. La severidad varía de erupciones cutáneas leves a reacciones graves hasta en 0.4 % de los casos. La desensibilización se lleva a cabo incrementando paulatinamente la dosis del fármaco.

Reporte de caso: Hombre de 30 años con diagnóstico de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia tratadas con bezafibrato y pravastatina, hipertensión arterial sistémica tratada con losartán e hiperuricemia con gota de 10 años de diagnóstico. Los tofos se encontraban en articulaciones metacarpofalángicas y codos. Se inició tratamiento con 300 mg diarios de alopurinol, a las dos semanas el paciente presentó eritema facial con prurito y lesiones maculopapulares en región malar una hora después de la ingesta del medicamento. Se inició protocolo ambulatorio de desensibilización a dicho fármaco comenzando con 5 mg, con incremento gradual de la dosis cada cuatro o cinco días por 59 días, hasta llegar a la dosis de mantenimiento deseada (300 mg).

Conclusiones: La experiencia muestra que la desensibilización a alopurinol es una alternativa segura cuando existe hipersensibilidad y necesidad de tratamiento con este fármaco.

Palabras clave: Gota tofácea; Ácido úrico; Desensibilización a alopurinol

Introducción

El alopurinol es un inhibidor potente de la xantina oxidasa, efectivo para reducir la concentración sérica de ácido úrico al permitir la excreción renal de precursores más solubles; es usado frecuentemente en el tratamiento de pacientes con gota.¹ Por lo general es un fármaco bien tolerado, sin embargo, aproximadamente 2 % de los pacientes son afectados por reacciones adversas, principalmente aquellos con insuficiencia renal.² La severidad de las reacciones varía de erupciones cutáneas leves (en la mayoría de los casos) a reacciones severas que ponen en riesgo la vida, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica o síndrome de hipersensibilidad a alopurinol, hasta en 0.4 % de los casos.^{3,4} El oxipurinol (principal metabolito del alopurinol) es el responsable de dichas reacciones de hipersensibilidad debido a su prolongada vida media.¹ Otros factores implicados son la coadministración de diuréticos tipo tiazidas, factores genéticos, respuesta inmune anormal mediada por linfocitos T y formación de complejos inmunes.⁵ En muchas partes del mundo no se dispone de otros fármacos hipouricémicos (como la rasburicasa), por lo que el alopurinol es la única opción terapéutica.

La desensibilización se define como la inducción de un estado de tolerancia temporal al fármaco responsable de una reacción de hipersensibilidad. Se lleva a cabo incrementando paulatinamente el fármaco hasta alcanzar la dosis terapéutica deseada. Si el fármaco es suspendido, el estado de tolerancia se pierde en el transcurso de horas a días. En la desensibilización de reacciones mediadas por IgE, la tolerancia se induce en el transcurso de varias horas, mientras que la tolerancia en reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado se alcanza en el transcurso de días a semanas.⁴

Desde hace más de 40 años, en pacientes con gota se han aplicado protocolos de desensibilización lenta de manera segura y con buenos resultados,⁴ sin embargo, no existen casos documentados de dicho procedimiento en México y son pocos los reportados en Latinoamérica, por lo que nos dimos a la tarea de documentar un caso exitoso de desensibilización a alopurinol en la República Mexicana.

Caso clínico

Hombre de 30 años de edad con diagnóstico de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (tratadas con bezafibrato y pravastatina), hipertensión arterial

sistémica desde cuatro años atrás (tratada con losartán) e hiperuricemia con gota (artritis y tofos) desde 10 años atrás; los tofos se encontraban en articulaciones metacarpofalángicas y codos (Figuras 1 a 3).



Figura 1. Mano izquierda con tofos de aspecto macular, firmes, circunscritos a articulaciones metacarpofalángicas.



Figura 2. Tofos en articulación de codo y antebrazo.

Cuatro años antes inició tratamiento con 300 mg diarios de alopurinol; a las dos semanas presentó eritema facial con prurito y formación de lesiones maculopapulares en región malar, una hora posterior a la ingesta del medicamento, motivo por el cual el médico tratante decidió la suspensión del fármaco. Un año más tarde reinició el alopurinol, a dosis de 100 mg diarios; a las dos semanas presentó la misma reacción, por lo que nuevamente suspendió el medicamento. Las lesiones y el prurito facial cedían con la suspensión del fármaco y la administración de un antihistamínico oral.

Finalmente se le prescribieron 120 mg diarios de febuxostat (inhibidor selectivo de xantinoxidasa), sin embargo, a las dos semanas presentó las mismas reacciones que con el alopurinol, lo cual lo obligó a interrumpir el tratamiento. Se le indicó esteroide oral en ciclo corto y antihistamínico vía oral, con lo que las lesiones remitieron a los tres días.

Por la necesidad de un tratamiento mantenido con alopurinol fue enviado al servicio de alergia. Tras consentimiento informado se inició protocolo de desensibilización al fármaco (Cuadro 1), repitiendo la última dosis tolerada durante cuatro días hasta alcanzar la dosis de mantenimiento deseada (300 mg). El protocolo de desensibilización fue tomado de uno

Cuadro 1. Protocolo realizado de forma ambulatoria hasta alcanzar la tolerancia de 300 mg diarios de alopurinol. Basado en un protocolo realizado en el Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España⁶

Días	Dosis oral
1 a 4	5 mg
5 a 8	10 mg
9 a 12	15 mg
13 a 16	20 mg
17 a 19	40 mg
20 a 24	60 mg
25 a 29	80 mg
30 a 34	100 mg
35 a 38	120 mg
39 a 42	160 mg
43 a 46	180 mg
47 a 50	200 mg
51 a 54	240 mg
55 a 58	280 mg
59	300 mg



Figura 3. Tofos en codo derecho.

realizado en el Hospital Clínico San Carlos en Madrid, España.⁶

Los resultados de laboratorio antes y después de la desensibilización se describen en el Cuadro 2. El paciente no volvió a presentar prurito o lesiones con el alopurinol ni requirió antihistamínicos o esteroides. A los cinco meses el paciente continuaba tolerando 300 mg diarios del medicamento sin presentar reacciones.

Discusión

Se ha demostrado que la desensibilización disminuye la degranulación de las células cebadas por internalización de sus receptores de IgE en la superficie, disminuyendo así su respuesta posterior a la exposición del antígeno responsable.⁷

Cuadro 2. Exámenes de laboratorio antes y después de la desensibilización a alopurinol

Antes	Después
Glucosa 80 mg/dL	Glucosa 77 mg/dL
Urea 23.4 mg/dL	Urea 40 mg/dL
Creatinina 1.1 mg/dL	Creatinina 1.1 mg/dL
Ácido úrico 9.6 mg/dL	Ácido úrico 4.2 mg/dL
Colesterol 241 mg/dL	Colesterol 205 mg/dL
Triglicéridos 248 mg/dL	Triglicéridos 147 mg/dL

Los pacientes elegibles para desensibilización a alopurinol son aquellos con reacciones leves o en quienes no se dispone de otra alternativa terapéutica⁸ (Cuadro 3). La mayoría de los autores concuerda en que los protocolos de desensibilización deben evitarse en reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis exantemática tóxica o pustulosis exantemática aguda generalizada.⁹ El primer caso de desensibilización a alopurinol fue reportado en 1976 por Meyrier.¹⁰ La vía oral para desensibilización es la que más usada, ya que es efectiva y ocasiona menos reacciones serias,¹¹ si bien existe la descripción de un caso exitoso de desensibilización intravenosa a alopurinol en un paciente con gota en quien previamente había fallado un protocolo de desensibilización oral.¹²

El procedimiento se puede realizar en un ambiente ambulatorio, siempre bajo supervisión de personal debidamente entrenado. Existen múltiples estudios que avalan la eficacia a largo plazo y seguridad del protocolo de desensibilización a alopurinol, sin embargo, el procedimiento puede resultar

Cuadro 3. Indicaciones de desensibilización a pacientes con erupciones maculopapulares inducidas por alopurinol⁵

Pacientes con gota e insuficiencia renal, aquellos que requieran dosis cardioprotectora de aspirina, la cual inhibe el efecto uricosúrico.

Pacientes con gota, hiperuricemia por sobreproducción de ácido úrico, hiperuricosuria y nefrolitiasis, en quienes los uricosúricos pueden incrementar el riesgo de la formación de cálculos, cólico renal y falla renal.

Pacientes con gota e hiperuricemia por baja excreción, alérgicos o intolerantes a probenecid o sulfipirazona.

Pacientes con hiperuricemia asociada con malignidad debido a tratamiento citotóxico para enfermedades linfoproliferativas o mieloproliferativas.

ocasionalmente en reacciones que ponen en peligro la vida; para minimizar ese riesgo se recomienda estar atentos ante cualquier signo o síntoma de intolerancia, como prurito, eritema cutáneo, fiebre o úlceras orales, y suspender inmediatamente el fármaco.

Un protocolo más lento, con incremento de dosis cada cinco a 10 días, aumenta la posibilidad de una desensibilización exitosa y es recomendado para pacientes con alto riesgo: frágiles o ancianos, con múltiples comorbilidades, exantema confluyente y extendido, especialmente si se asocia con fiebre, estomatitis, edema facial o edema en lengua o eosinofilia (relacionados con reacciones cutáneas

potencialmente más severas) o pacientes que han experimentado exantemas recurrentes durante el procedimiento de desensibilización.⁶

Conclusiones

La experiencia que se describe muestra que la desensibilización a alopurinol es una alternativa válida y segura cuando existe hipersensibilidad y necesidad de tratamiento con este fármaco.

Agradecimientos

A todas las personas que contribuyeron en este protocolo de desensibilización y a la realización de este artículo.

Referencias

1. Tanna SB, Barnes JF, Seth SK. Desensitization to allopurinol in a patient with previous failed desensitization. *Ann Pharmacother.* 1999;33(11):1180-1183. DOI: 10.1345/aph.19043
2. McInnes GT, Lawson DH, Jick H. Acute adverse reactions attributed to allopurinol in hospitalized patients. *Ann Rheum Dis.* 1981;40(3):245-249.
3. Fam AG. Difficult gout and new approaches for control of hyperuricemia in the allopurinol-allergic patient. *Curr Rheumatol Rep.* 2001;3(1):29-35.
4. Calogiuri G, Nettis E, Di-Leo E, Foti C, Ferrannini A, Butani L. Allopurinol hypersensitivity reactions: desensitization strategies and new therapeutic alternative molecules. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2013;12(1):19-28. DOI: 0.2174/1871528111312010004
5. Fam AG, Dunne SM, Iazzetta J, Paton TW. Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions. *Arthritis Rheum.* 2001;44(1):231-238. DOI: 10.1002/1529-0131(200101)44:1<231::AID-ANR30>3.0.CO;2-7
6. Domínguez-Ortega J, Trindade C, Alonso-Llamazares A, Castellano-Bravo A, Cimarra-Álvarez-Lovell M, Martínez-Cócerca C. Hipersensibilidad al alopurinol: Eficacia de un protocolo de desensibilización en tres casos. *An Med Interna.* 2001;18(1):27-28.
7. Toker O, Tvito A, Rowe JM, Ashkenazi J, Ganzel C, Tal Y, et al. Rapid oral allopurinol desensitization in a patient with chronic myeloid leukemia. *Isr Med Assoc J.* 2014;16(7):461-462.
8. Oka T, Rios EJ, Tsai M, Kalesnikoff J, Galli SJ. Rapid desensitization induces internalization of antigen-specific IgE on mouse mast cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(4):922-932. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.05.004
9. Soares J, Caiado J, Lopes A, Pereira M. Allopurinol desensitization: a fast or slow protocol? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(4):295-315.
10. Calogiuri G, Nettis E, Di Leo E, Foti C, Ferrannini A, Butani L. Allopurinol hypersensitivity reactions: desensitization strategies and new therapeutic alternative molecules. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2013;12(1):19-28. DOI: 10.2174/1871528111312010004
11. Meyrier A. Desensitization in a patient with chronic renal disease and severe allergy to allopurinol. *Br Med J.* 1976;2(6033):458.
12. 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.* 1991;34(10):1329-1331.