

Síndrome de hipersensibilidad al alopurinol

Karen María Flores-Uscanga,¹ María Dolores Álvarez-Hernández,² Irma Paulina Orosa-Fernández,² Marisol Manríquez-Reyes³

RESUMEN

El síndrome de hipersensibilidad a fármacos se distingue por la tríada clínica de fiebre, exantema y afectación multiorgánica. Este término engloba diferentes entidades que describen, como patrón común, una reacción medicamentosa grave; cuando se asocia con la ingestión de alopurinol se denomina síndrome de hipersensibilidad al alopurinol, con mortalidad descrita de, incluso, 40% en casos con afectación multiorgánica. La etiopatogenia del síndrome de hipersensibilidad al alopurinol no es bien conocida, la manifestación cutánea es muy variable, al igual que la sistémica. El diagnóstico se establece por la exposición al fármaco, los hallazgos clínicos, de laboratorio y al realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades. El tratamiento incluye, hasta el momento, la suspensión del fármaco responsable, medidas de soporte y prevención de la sepsis. Comunicamos el caso clínico de un paciente de 48 años de edad, con enfermedad renal crónica, a quien se le prescribió tratamiento con alopurinol y cuatro semanas después del inicio del tratamiento con este fármaco tuvo una reacción medicamentosa grave que condicionó insuficiencia hepática aguda fulminante.

Palabras clave: hipersensibilidad a fármacos, síndrome DRESS, alopurinol, insuficiencia hepática aguda.

ABSTRACT

The hypersensitivity drug syndrome is characterized by the triad of fever, rash and multiorgan involvement. This term encompasses different entities, that describe as common pattern a severe drug reaction; when combined with allopurinol intake has been called allopurinol hypersensitivity syndrome (AHS), with a reported mortality of up to 40% in cases with multiorgan involvement. The etiopathogenic of allopurinol hypersensitivity syndrome is not well-known, cutaneous presentation of these patients is variable the same as systemic manifestations. The diagnosis is established by the exposure to the drug, clinical, laboratory, and making differential diagnosis with other diseases. The therapeutic management so far includes suspension of the offending drug, supportive treatment and prevention of sepsis. We report the case of a 48-year-old male with chronic kidney disease, the patient was prescribed allopurinol, and four weeks after starting treatment had a severe drug reaction, which conditioned acute liver failure.

Key words: drug hypersensitivity, DRESS syndrome, allopurinol, acute liver failure.

- ¹ Residente de primer año de Medicina Interna.
² Residente de segundo año de Medicina Interna.
³ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.
Hospital Regional de Alta Especialidad de Veracruz.

Correspondencia: Dra. Karen María Flores Uscanga
Departamento de Medicina Interna
Hospital Regional de Alta Especialidad de Veracruz
20 de Noviembre 1074
91700 Veracruz, Veracruz
k_ren_maria@hotmail.com

Recibido: 15 de mayo 2013.
Aceptado: julio 2013.

Este artículo debe citarse como: Flores-Uscanga KM, Álvarez-Hernández MD, Orosa-Fernández IP, Manríquez-Reyes M. Síndrome de hipersensibilidad al alopurinol. Med Int Méx 2013;29:628-633.

www.nietoeditores.com.mx

El alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa utilizado en la práctica clínica para el tratamiento de la hiperuricemia y la gota. Este fármaco se ha prescrito ampliamente para el tratamiento de la hiperuricemia asintomática, aunque las indicaciones aceptadas son muy precisas: 1) ataques frecuentes y recurrentes de gota (definida como tres o más episodios por año), 2) gota tofácea crónica, 3) nefrolitiasis por ácido úrico y 4) profilaxis de lisis tumoral durante la quimioterapia.¹

En 1970 se describieron los primeros casos de reacción tóxica grave secundaria a la ingestión de alopurinol,^{2,3} que se denominaron síndrome de hipersensibilidad al alopurinol; sin embargo, hasta el momento no existe un consenso para la denominación de este síndrome, que también se

conoce como síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS [*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*]). Su origen se ha relacionado con la acumulación de uno de sus metabolitos, el oxipurinol. Se han descrito diferentes formas de lesión cutánea, lo más habitual es el exantema maculopapular. Entre las manifestaciones sistémicas están las hematológicas (leucocitosis con eosinofilia) y la afectación hepática que afecta a 50-70% de los pacientes,^{4,5} pero rara vez se han descrito casos de insuficiencia hepática aguda que hayan requerido un trasplante y casos con desenlace fatal.⁴ El síndrome DRESS por alopurinol ha mostrado particularidades con respecto al síndrome producido por reacción a otros fármacos, como la ausencia de adenopatías y la mayor incidencia de afección renal,⁶ que aumenta el riesgo de mortalidad en estos pacientes.⁷

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 49 años de edad, originario de Tierra Blanca, Veracruz, sin antecedentes de alergias medicamentosas. Dos meses previos a su ingreso se diagnosticó enfermedad renal crónica con tasa de filtrado glomerular de 30 mL/min/1.73 m² (calculado por MDRD), sin determinar la causa. En su atención inicial en el primer nivel, se le indicó tratamiento ambulatorio con furosemida 20 mg/12 h, calcitriol 0.25 mcg/24 h, alopurinol 300 mg/24 h, enalapril 10 mg/24 h y fumarato ferroso 200 mg/24 h.

Cuatro semanas después del inicio del tratamiento el paciente cursó con alzas térmicas no cuantificadas sin predominio de horario, tos no productiva, así como tinte icterico en las escleróticas. Una semana posterior al inicio de los síntomas, se agregó una reacción cutánea referida por el paciente como eritema generalizado.

Ingresa al hospital con mal estado general, temperatura de 39°C, taquicardia, taquipnea e hipotensión. En la exploración física se encontró desorientado en tiempo y espacio, piel con eritema generalizado (Figura 1), escamas gruesas y desprendimiento laminar en las palmas y las plantas (Figura 2), así como edema facial e ictericia conjuntival (Figura 3). Las mucosas estaban mal hidratadas, la exploración pulmonar reveló estertores crepitantes gruesos en ambas bases pulmonares, entre los hallazgos más relevantes. En los exámenes de laboratorio de ingreso se encontró: glucosa 134 mg/dL, BUN 121 mg/dL, crea-



Figura 1. Dermatitis generalizada caracterizada por eritrodermia.



Figura 2. Escamas gruesas con desprendimiento laminar en las palmas.



Figura 3. Eritrodermia, escamas gruesas en la cara e ictericia conjuntival.

tinina 2.5 mg/dL, hemoglobina 10.8 g/dL, leucocitosis 20.2×10^3 (neutrófilos 49%, linfocitos 22%, eosinófilos 27%, monocitos 1%), plaquetas 426×10^3 . Las pruebas de función hepática mostraron: elevación de las transaminasas hepáticas: aspartato transaminasa (AST) 449 U/L y de alanina transaminasa (ALT) 338 U/L, albúmina 2.5 g/dL, globulina 2.6 g/dL, hiperbilirrubinemia total de 3.5 mg/dL y colesterol 224 mg/dL. La serología para hepatitis A, B y C y la prueba de ELISA para VIH fueron negativos. En la radiografía de tórax destacaba infiltrado intersticial bilateral.

Se iniciaron medidas de soporte, tratamiento antipirético, vasopresores y esteroides. A las 24 h el paciente tuvo una evolución tórpida, con persistencia de la fiebre y del eritema generalizado, se agregó insuficiencia respiratoria severa; gasométricamente con acidosis metabólica grave, por lo que se realizó intubación endotraqueal y ventilación mecánica invasiva. Los nuevos análisis evidenciaron insuficiencia hepática aguda con incremento de transaminasas: AST 6,787 U/L y ALT 2,335 U/L, hiperbilirrubinemia de 10.77 mg/dL, FA 622 U/L, GGT 744 U/L, TP 20 seg, TTP 26 seg e INR 1.7.

La biopsia incisional de piel identificó dermatitis liquenoide con apoptosis de queratinocitos, zonas focales de necrosis epidérmica con células linfoides atípicas entre queratinocitos e infiltrando la dermis con formación de parches alrededor de los vasos. En diversas zonas de la dermis se observó necrosis y en las porciones profundas de la dermis fragmentación nuclear. El tejido adiposo subdérmico no tenía alteraciones (Figura 4).

En las siguientes 12 horas el paciente finalmente falleció por la gravedad del proceso.

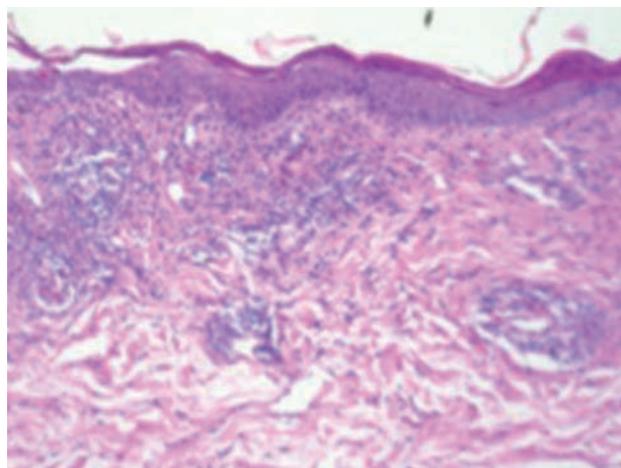


Figura 4. Aspecto histológico de la afección cutánea.

DISCUSIÓN

Comunicamos un caso toxicodérmico grave, poco frecuente, secundario a la administración de alopurinol en un paciente con enfermedad renal crónica que sufrió insuficiencia hepática aguda fulminante que condicionó su muerte.

El término síndrome de hipersensibilidad a fármacos engloba diferentes entidades que describen como patrón común una reacción medicamentosa grave,⁴ término poco preciso, por lo que se han propuesto otros términos, como síndrome DRESS,⁸ síndrome de hipersensibilidad retardada multiorgánica inducido por fármacos (DIDMOHS [*drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome*]),⁹ síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS [*drug induced hypersensitivity syndrome*]) y síndrome de hipersensibilidad a alopurinol cuando se asocia con este fármaco; sin embargo, todos tienen en común los síntomas clínicos caracterizados por fiebre, afectación cutánea y afectación multiorgánica.

Este síndrome se ha asociado con la administración de múltiples fármacos, entre los que destacan los anticonvulsivos aromáticos, las sulfonamidas, dapsona, minociclina, antirretrovirales y el alopurinol (Cuadro 1). La incidencia aproximada del síndrome por anticonvulsivos aromáticos –los fármacos que con mayor frecuencia desencadenan el síndrome– es de 1 por cada 100 a 10,000.⁷

Cuadro 1. Fármacos asociados con el síndrome DRESS

Antirretrovirales

Abacavir, nevirapina, efavirenz, raltegravir

Antimicrobianos

Metronidazol, minociclina, doxiciclina, moxifloxacin, sulfametoxazol, trimetoprim, isoniazida

Anticonvulsivos

Carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina

Alopurinol

Calcioantagonistas

Beta-bloqueadores

Dapsona

Ranitidina

Antiinflamatorios no esteroides

Su etiopatogenia no es del todo conocida, se han considerado posibles mecanismos: la producción de metabolitos reactivos por parte de los fármacos implicados, alteración de la vía metabólica de detoxificación farmacológica, mecanismos inmunológicos o determinados virus (herpesvirus humano tipo 6 [*VHH-6*]).^{10,11}

La aparición del síndrome desde el inicio del tratamiento con alopurinol es de dos a seis semanas en promedio; la fiebre es la manifestación más temprana. Las manifestaciones cutáneas pueden tomar la forma de eritema multiforme, erupción maculopapular difusa o eritrodermia. Se han reportado alteraciones hematológicas, entre ellas destacan leucocitosis con eosinofilia, linfocitos atípicos,⁴ bandemia sin clara evidencia de infección, más raramente anemia, trombocitopenia o neutropenia.¹⁰ El hígado es el órgano interno implicado con más frecuencia, su afección se ha observado, incluso, en 70% de los pacientes y se distingue por el marcado aumento en el suero de ALT;⁵ junto a la elevación de las transaminasas puede encontrarse cierto grado de colestasis, lo que configura una hepatitis tóxica de patrón mixto. También puede condicionar insuficiencia hepática aguda por necrosis hepática masiva. En los casos de afección hepática la mortalidad varía entre 18 y 40%¹⁰ y en este síndrome constituye la causa más frecuente de muerte.¹²

En más de 80% de los casos de síndrome DRESS inducido por alopurinol, los pacientes mostraron evidencia de insuficiencia renal antes de empezar a consumir el fármaco.⁵ Los factores de riesgo descritos hasta el momento del síndrome de hipersensibilidad a alopurinol son: insuficiencia renal crónica, administración de diuréticos tiazídicos, alcoholismo, edad avanzada y enfermedad hepática crónica.^{6,7,13} El antígeno leucocitario humano B (HLA-B) juega un papel importante en la forma en que el sistema inmunológico reconoce y responde a los agentes patógenos; en 2005 Hung y su grupo informaron una fuerte asociación entre el alelo HLA-B*5801 y reacciones cutáneas graves relacionadas con alopurinol, incluido el síndrome DRESS, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.¹⁴ Este alelo se encuentra más comúnmente en subpoblaciones de Asia, sobre todo en las personas de Corea, chinos Han o de ascendencia tailandesa. Debido a que estudios previos han demostrado que la tasa de mortalidad en pacientes con síndrome DRESS por alopurinol es superior en comparación con casos secundarios a otros fármacos, la Sociedad Americana de Reumatología sugiere considerar el tamizaje del alelo HLA-B*5801 en subpoblaciones donde la frecuencia de este alelo es elevada antes del inicio del tratamiento con este fármaco.^{15,16}

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y muchas veces resulta complejo porque aún no existen criterios diagnósticos definidos y aceptados. Las pruebas complementarias ante la sospecha incluyen: química sanguínea con perfil hepático y renal, biometría hemática, análisis de orina, radiografía de tórax, cultivos, serologías para descartar causas infecciosas, biopsia cutánea (útil para complementar el diagnóstico, aunque no es específica) e, incluso, ensayos de linfotoxicidad y pruebas epicutáneas. Los criterios para el diagnóstico de síndrome DRESS propuestos por Bocquet y su grupo son: 1) erupción cutánea, 2) anormalidades hematológicas, incluida la eosinofilia o la existencia de linfocitos atípicos y 3) la participación sistemática, en particular, adenopatías mayores de 2 cm de diámetro, hepatitis, nefritis intersticial, neumonía intersticial o carditis.⁸

En un esfuerzo por definir con mayor precisión el síndrome DRESS, recientemente se desarrolló la puntuación RegiSCAR, que constituye un registro europeo de reacciones cutáneas medicamentosas graves (SCAR [*severe cutaneous adverse reaction*]).¹⁷ El sistema de puntuación

RegiSCAR se diseñó para clasificar casos de síndrome DRESS como: “no DRESS”, “posible”, “probable”, o caso “definitivo”. Cuadro 2

Es necesario realizar diagnóstico diferencial con numerosos procesos que pueden ocasionar datos clínicos similares, como otras toxicodermias (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica), linfomas, leucemias, pseudolinfoma, colagenopatías, infecciones virales, síndrome de choque tóxico estafilocócico y enfermedad de Kawasaki.

Hasta la fecha no existen pautas terapéuticas definidas; sin embargo, lo más importante es la sospecha diagnóstica y la retirada del fármaco responsable, además de ingresar al paciente para realizar una vigilancia estrecha. El tratamiento de soporte con antipiréticos, corticoesteroides tópicos y emolientes y prevención de la sepsis es básico. Como tratamiento sistémico se han administrado corticoesteroides, ciclosporina, ciclofosfamida y vincristina.

La Sociedad Francesa de Dermatología publicó un consenso en 2010¹⁸ acerca del tratamiento del síndrome DRESS en el que sugiere la administración de corticoesteroides sistémicos a una dosis equivalente de 1 mg/kg/día de prednisona en pacientes con afectación importante de órganos internos. También recomienda la administración de inmunoglobulina intravenosa a dosis de 2 g/kg durante

cinco días en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia respiratoria. Además, propone la administración de esteroides en combinación con ganciclovir en pacientes con signos de gravedad y en los que se haya confirmado una reactivación viral del VHH-6 (no se recomienda retrasar el tratamiento con el fin de confirmar la reactivación).¹⁹

CONCLUSIÓN

El síndrome de hipersensibilidad al alopurinol es poco frecuente pero potencialmente mortal. Ha recibido varias denominaciones, si bien existen algunas diferencias en estas definiciones, los criterios que definen el síndrome de hipersensibilidad a fármacos engloba a todas estas entidades. Por tanto, compartimos la idea de que pudiera tratarse de una misma enfermedad con un espectro variable de manifestaciones clínicas en la que es característica la tríada clínica de fiebre, exantema y afectación de órganos internos, secundario a la exposición a un fármaco, en un paciente susceptible.

Lo más importante es que, ante la posibilidad de una reacción impredecible y potencialmente grave, el alopurinol debe iniciarse bajo indicaciones precisas; la decisión de prescribir alopurinol en ancianos, poblaciones en riesgo y pacientes con enfermedad renal subyacente no debe to-

Cuadro 2. Criterios diagnósticos del síndrome DRESS según el sistema RegiSCAR

	No	Sí	Se desconoce
Fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	-1	0	-1
Adenomegalia ≥ 2 sitios, $> 1\text{cm}$	0	1	0
Linfocitos atípicos	0	1	0
Eosinofilia			
700-1,499 o 10-19.9		1	
$\geq 1,500$ o $\geq 20\%$		2	
Exantema			
$\geq 50\%$ de la superficie corporal total	0	1	0
Por lo menos dos de los siguientes: edema, púrpura, descamación, infiltración	-1	1	0
Biopsia sugerente del síndrome DRESS	-1	0	0
Daño sistémico			
Un órgano		1	
Dos o más órganos		2	
Alivio en 15 días o más	-1	0	-1
Exclusión de otros diagnósticos (anticuerpos antinucleares, hemocultivos, serología para virus de hepatitis A, B o C, <i>Chlamydia-Mycoplasma</i> , ninguno positivo o tres o más negativos)	0	1	0

Puntaje final: <2: excluye el diagnóstico; 2-3: caso posible; 4-5: caso probable; > 5: caso definitivo.

marse a la ligera y la dosis de alopurinol debe corregirse de acuerdo con el aclaramiento de creatinina.

Resulta primordial para los médicos el reconocimiento temprano de la entidad, la rápida suspensión del fármaco y las medidas terapéuticas apropiadas. Con estas recomendaciones se espera que la morbilidad y mortalidad asociadas con el síndrome de hipersensibilidad a alopurinol puedan prevenirse.

REFERENCIAS

1. Lee HY, Ariyasinghe JTN, Thirumoorthy T. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a preventable severe cutaneous adverse reaction? *Singapore Med J* 2008;49:384-387.
2. Kantor GL. Toxic epidermal necrolysis, azotemia and death after allopurinol therapy. *JAMA* 1970;212:478-479.
3. Torralba FJ, Sánchez-Carbayo M, Gil MT, et al. Hipersensibilidad a alopurinol. *Nefrología* 1998;18:81-85.
4. Fernández J, Pedraz J. Síndrome de hipersensibilidad a fármacos. *Semin Fund Esp Reumatol* 2007;8:55-67.
5. Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Visceral involvements and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Med Clin N Am* 2010;94:743-759.
6. Roche Gamón E, Sánchez Carazo JL, Laguna Argente C, Zaragoza Ninet V, Alegre de Miquel V. Síndrome de hipersensibilidad retardada a alopurinol. *Piel* 2008;23:166-168.
7. Kano Y, Shiohara T. The variable clinical picture of drug induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009;29:481-501.
8. Bocquet H, Martine B, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:250-257.
9. Sontheimer RD, Houghton KR. DIDMOHS: A proposed consensus nomenclature for the drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998;134:874-875.
10. Fernández-Chico N, Bielsa I. Síndrome de hipersensibilidad a fármacos. *Piel* 2003;18:252-258.
11. Descamps V, Bouscarat F, Laglenne S, et al. Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol* 1997;137:605-608.
12. Vittorio C, Muglia J. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995;155:2285-2290.
13. Méndez-Flores S, García-Hidalgo L, Orozco-Topete R. Eritrodermia como presentación del síndrome DRESS asociado con alopurinol. Comunicación de un caso. *Dermatol Rev Mex* 2010;54:104-107.
14. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:4134-4139.
15. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care & Research* 2012;64:1431-1446.
16. Somkrua R, Eickman E, Saokaew S, Lohitnavy M, Chaiyakunapruk N. Association of HLA-B*5801 allele and allopurinol induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Genetics* 2011;12:118.
17. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, et al. The DRESS syndrome: A literature review. *Am J Med* 2011;124:588-597.
18. Descamps V, Ben-Saïd B, Sassolas B, Truchetet F, et al. Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venerol* 2010;137:703-708.
19. Hall DJ, Fromm JS. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome in a patient taking phenytoin and levetiracetam: a case report. *J Med Case Reports* 2013;7:2.