



UVa

TOXICODERMMIAS POR USO DE FÁRMACOS ANTIGOTOSOS



Universidad de Valladolid

**Trabajo de Fin de Grado
Grado en Medicina
Curso 2017-2018**

AUTOR: ANTONIO JOSÉ GALLO PELLITERO

TUTORA: Dra. ROSA MARIA GIMÉNEZ GARCÍA

RESUMEN

La prevalencia e incidencia mundial de gota, una enfermedad que se origina por la precipitación de cristales de urato monosódico, alrededor y en el interior de las articulaciones, aumenta gradualmente debido a los malos hábitos alimentarios, las comidas rápidas, la falta de ejercicio físico, el aumento de la incidencia de la obesidad y el síndrome metabólico. Se espera un aumento de consumo/prescripción de fármacos antigotosos.

Entre las terapias eficaces frente al tratamiento agudo destacan los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la colchicina, los glucocorticoides y los nuevos inhibidores de la IL-1. Para el tratamiento reductor de urato sérico, se utilizan tres tipos de fármacos: los inhibidores de la xantina oxidasa, los uricosúricos, y las uricasas.

Las toxicodermias por fármacos antigotosos son poco frecuentes, pero algunas son potencialmente mortales. Es importante reconocer los factores predisponentes y de riesgo adicional como sexo femenino, edad superior a 60 años, dosis inicial superior a 100mg/día, y comorbilidad renal o cardiovascular. El genotipado para el alelo HLA-B * 5801 se puede considerar en pacientes que tienen factores de riesgo.

Con el uso de alopurinol se puede presentar un síndrome de hipersensibilidad al alopurinol (SHA), una rara reacción adversa caracterizada por una combinación de reacciones cutáneas, disfunción hepática, insuficiencia renal, eosinofilia y leucocitosis. Entre las manifestaciones cutáneas del SHA encontramos un amplio rango de severidad, desde erupciones maculopapulares relativamente benignas hasta formas letales como son las reacciones cutáneas medicamentosas graves (SCAR), entre ellas encontramos: el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, o la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Se han publicado diferentes casos de toxicodermias por febuxostat. Además, algunos informes de reacciones cutáneas graves con febuxostat se asociaron con un historial de reacción cutánea al alopurinol, en especial, en pacientes con insuficiencia renal.

ÍNDICE:

I. Introducción. Gota	1
I.1. Epidemiología.....	1
I.2. Clínica	1
I.3. Diagnóstico.....	2
I.4. Diagnóstico Diferencial.....	3
I.5. Tratamiento	3
I.5.1. Tratamiento del ataque agudo.....	3
I.5.2. Tratamiento reductor de urato sérico (ULT).....	5
I.5.3. Profilaxis.....	6
I.5.4. Tratamiento dietético	7
II. Objetivos.....	7
III. Material y Métodos.....	7
IV. Resultados.....	7
Toxicodermias por fármacos antigotosos.....	8
IV.1 Alopurinol.....	8
IV.1.1 Manifestaciones cutáneas SHA	10
IV.2 Febuxostat	14
IV.3 Otros	14
V. Conclusiones	16

I. INTRODUCCIÓN: GOTA

La gota es una enfermedad que se origina por la precipitación de cristales de urato monosódico, alrededor y en el interior de las articulaciones a consecuencia de la hiperuricemia continua. Es una alteración crónica que comienza con inflamaciones agudas que aparecen y remiten, llevando un patrón intermitente, que, si no se frena mediante un tratamiento reductor de uricemia, la frecuencia de episodios de inflamación y las articulaciones afectadas, irán aumentando progresivamente. La gota mal manejada implica una elevada morbilidad, discapacidad y descenso en la calidad de vida.(1,2)

I.1. Epidemiología:

La prevalencia e incidencia mundial de gota aumenta gradualmente debido a los malos hábitos alimentarios, las comidas rápidas, la falta de ejercicio físico, el aumento de la incidencia de la obesidad y el síndrome metabólico.(3,4) La prevalencia general de gota es de un 1-4% en la población general. En los países occidentales, ocurre en el 3-6% de los hombres y el 1-2% de las mujeres. En pacientes mayores de 80 años, podemos encontrar una prevalencia del 10% en hombres, y del 6% en mujeres.(4)

Aproximadamente el 25% de pacientes tiene algún familiar afectado. Sin embargo, en jóvenes menores de 25 años, el porcentaje con familiar afecto aumenta hasta el 80%.(5) En cuanto a las disparidades raciales, la prevalencia de gota es 1,3 veces mayor, y la incidencia 1,7 veces mayor en afroamericanos respecto a caucásicos.(6)

I.2. Clínica:

Clásicamente, el desarrollo de la gota abarca cuatro estadios. Durante el primero, una hiperuricemia asintomática. En el segundo, aparecen ataques agudos, como una monoartritis que afecte a la primera articulación metatarso falángica. Estos ataques se caracterizan clínicamente por dolor, hinchazón y enrojecimiento de las articulaciones, a menudo con inicio al comienzo del día y progresando durante las siguientes 24-48 horas. En el tercer estadio, los ataques tienden a ser más frecuentes y duraderos, afectando a más articulaciones, y el cuarto se asocia a tofo gotoso crónico.(3)

El tofo aparece en el examen físico como nódulos dentro de tejidos subcutáneos o asociado con articulaciones y tendones. Los nódulos tienen una apariencia blanca bajo piel translúcida y pueden supurar material cristalino blanco. Los sitios típicos para el depósito de tofos están bien reconocidos, destacan la bursa del olecranon, el tendón de Aquiles, la primera

articulación metatarso-falángica, la oreja y los pulpejos de los dedos.(7) Típicamente, el tofo gotoso ocurre tras más de una década del primer episodio en el contexto de una hiperuricemia sin tratar. Sin embargo, algunos pacientes lo presentan temprano, un estudio reciente encontró que hasta un 16% de pacientes con gota de menos de 10 años de evolución tienen clínica evidente de tofo subcutáneo. Ese mismo estudio, identificó la función renal deteriorada como un factor de riesgo para el desarrollo temprano de enfermedad gotosa.(7) Microscópicamente, el tofo lo componen granulomas que contienen cristales de urato monosódico, rodeados por células inflamatorias y tejido conectivo. Los cristales son aciculares de tamaño variable y se localizan en el citoplasma de leucocitos o extracelularmente. Con luz polarizada presentan una birrefringencia muy intensa que facilita identificarlos en muestras muy celulares, con sangre o con escasos cristales.(2)

Además del tofo, existen otras manifestaciones dermatológicas de gota, como la paniculitis gotosa. Existen poquísimos casos descritos en el mundo, se caracteriza por depósitos de cristales en la hipodermis lobular, y en la exploración presenta eritema, nódulos subcutáneos o placas, típicamente en miembros inferiores.(1)

1.3. Diagnóstico:

El ``gold standard`` diagnóstico consiste en demostrar la presencia de cristales de urato monosódico mediante microscopio con luz polarizada en el líquido sinovial o en el material aspirado del tofo. La clínica individual y los datos de laboratorio son de menor utilidad, salvo dos características: una respuesta rápida a colchicina (VPP 86%) y la presencia de tofo gotoso (VPP 91%). Actualmente, se investiga en nuevas técnicas de imagen alternativas al diagnóstico por artrocentesis y análisis de líquido sinovial.(8) En el diagnóstico de la gota y sus complicaciones se pueden aplicar las siguientes técnicas de imagen:

La *radiología convencional*, puede ser útil para descartar fracturas. La enfermedad con 5 o 10 años de evolución, puede mostrar tofos y erosiones típicas en mordedura de rata, que tienen bordes sobresalientes. La Tomografía Computarizada Convencional: no se usa de rutina, pero es excelente para identificar erosiones.(5)

La *ecografía*, que destaca por ser segura, no ionizante, portátil y barata respecto a otras técnicas. Tiene mayor sensibilidad que la radiografía para identificar erosiones y es muy útil en la evaluación de enfermedad aguda monoarticular u oligoarticular, así como herramienta de guía en la artrocentesis de líquido sinovial o en la inyección de corticoesteroides.(5)

El signo del doble contorno es la lesión ecográfica más específica de la gota. Este signo consiste en un refuerzo hiperecoico en la superficie condral debido a la reflexión del

ultrasonido al incidir sobre los depósitos de cristales de urato monosódico. Los cristales producen un aumento de la interfase superficial condral de un grosor parecido al de la cortical ósea subcondral, de tal forma que crean dos contornos similares.(9) El tofo se define ecográficamente como un *agregado heterogéneo e hiperecoico con márgenes poco definidos, con o sin áreas de sombra acústica* (halo hipoeocogénico que lo rodea). Además, se puede observar con ecografía con más frecuencia que con clínica evidente, especialmente en la primera metatarso-falángica.(7)

La *Tomografía Computarizada de Energía Dual*, (dual-energy computed tomography o DECT) que respecto al depósito de cristales de urato monosódico es tan sensible como la ecografía en extremidades inferiores y más sensible en extremidades superiores (quizás por su compleja anatomía que hace menos accesible a los ultrasonidos). DECT identifica gota en un 30% de pacientes con cristales negativos en líquido sinovial en los que el depósito era extra-articular.(5)

1.4 Diagnóstico diferencial:

En todo paciente con artritis aguda se debe considerar la gota como posible enfermedad causal, y habrá que diferenciarla de artritis por cristales de pirofosfato cálcico, artritis psoriásica, séptica o reactiva.(2) El índice delta de neutrófilos corresponde a la proporción de granulocitos inmaduros circulantes y refleja la carga de infección, por tanto, lo evaluamos como un marcador de artritis séptica.(10) Afectaciones articulares de tipo mecánico como son los hemartros o las artrosis pueden confundirse con ataques de gota.

En gotas avanzadas, la afectación de varias articulaciones dando poliartritis y oligoartritis obligan a diferenciarlas de artritis reumatoide o espondiloartritis.(2)

1.5. Tratamiento:

1.5.1. Tratamiento del ataque agudo:

Entre las terapias eficaces frente al tratamiento agudo destacan los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la colchicina, los glucocorticoides y los nuevos inhibidores de la IL-1. Por la falta de evidencia de cual es superior, se elige según factores individuales como edad, comorbilidad, interacción con fármacos simultáneos, y se tienen en cuenta las preferencias del paciente.(8)

AINES: El Naproxeno es el fármaco elegido al ser el AINE con menor riesgo cardiovascular, y no asociar un mayor riesgo de reinfarto o muerte súbita en pacientes con infarto de

miocardio reciente. Dosis completas de naproxeno 500 mg (dos veces al día) durante 5 días, mostraron una eficacia similar a la prednisolona. También se considera la terapia con indometacina 50mg (tres veces al día) durante 2 días, seguida de indometacina 25mg 3 días más.(11)

COLCHICINA: La colchicina es un alcaloide de origen natural que inhibe la polimerización de microtúbulos del citoesqueleto, que intervienen en la división, migración, transducción, expresión génica y transporte celular. Las fuertes propiedades antiinflamatorias de la colchicina se atribuyen a que se acumula en concentraciones mucho más altas en los leucocitos disminuyendo el inicio y la amplificación inflamatoria. Además, interviene en la inhibición de ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2).(12) Varios estudios proporcionaron pruebas evidentes de que las dosis bajas de colchicina (1,8 mg el primer día) fueron tan efectivas como las altas (4,8 mg) y se toleraron mejor en el tratamiento de la gota. Cuanto antes comience la colchicina después de los primeros síntomas, mejor será el efecto, lo que sugiere que los pacientes deben tener colchicina a mano. El ACR (Colegio Americano de Reumatología) recomienda dosis de 1,2 mg, seguida una hora después por otra de 0,6 mg, los días siguientes basta con una dosis entre 0,6-1,2 mg.(11)

CORTICOIDES: La prednisona es el corticoide prototipo usado en el manejo del ataque agudo de gota. Puede ser administrada por vía oral, parenteral o intraarticular. Una dosis oral de 30-35 mg diarios durante 5 días, puede ser tan efectiva como los AINES.

Cuando están afectas una o dos articulaciones podemos considerar las infiltraciones de corticoide, siempre y cuando hayamos descartado una etiología infecciosa.(2,5) Generalmente se usa la metilprednisolona para la inyección de articulaciones pequeñas o superficiales, y la triamcinolona para aquellas de mayor tamaño como la rodilla o el codo. Siempre debemos retirarlos progresivamente para evitar efecto rebote.(5)

INHIBIDORES DE LA INTERLEUCINA 1: La principal mediadora inflamatoria en la artritis gotosa es interleucina 1 beta.(11) Los inhibidores de la interleucina-1, tales como Anakinra y Canakinumab, frenan la inflamación. Ambos son bien tolerados, pero su uso conlleva un alto riesgo de infección. Su bloqueo tiene implicaciones terapéuticas tanto en el tratamiento agudo como en la profilaxis de la gota, especialmente en pacientes con ataques recurrentes y con contraindicación o intolerancia a AINES, colchicina y glucocorticoides.(2,5)

1.5.2. Tratamiento reductor de urato sérico (ULT, Urate lowering therapy):

Tratamiento de larga duración cuyo objetivo es bajar el urato sérico para promover la disolución de cristales de urato monosódico, reducir los ataques agudos, el tofo gotoso y prevenir daño articular. Las indicaciones descritas por el ACR son las siguientes: 2 o más ataques agudos por año; tofo gotoso palpable; daño articular debido a gota; nefrolitiasis concomitante; insuficiencia renal concomitante (estadio 2-5, o enfermedad terminal).(13)

La estrategia central de la terapia para prevenir ataques agudos y la consiguiente destrucción articular y disfunción, es reducir el ácido úrico sérico con un objetivo mínimo que ha de ser inferior a <6mg/dL. No obstante, en pacientes con tofos, gota severa o daño articular se exigen niveles inferiores a <5mg/dL.(8)

Actualmente, para el tratamiento reductor de urato sérico, se utilizan tres tipos de fármacos que difieren en su mecanismo de acción, pero se complementan entre sí. Estos son los inhibidores de la xantina oxidasa, los uricosúricos, y las uricasas. Las guías del ACR recomiendan un agente único inhibidor de la xantina oxidasa, (alopurinol o febuxostat) a dosis máxima posible, si no logra reducir niveles de urato sérico y la sintomatología perdura, le añadiremos un agente uricosúrico a dosis máxima posible, y en caso de fracaso terapéutico, se pautará una uricasa como última opción farmacológica.(7,14)

INHIBIDORES DE LA XANTINA OXIDASA:

El mecanismo de acción consiste en reducir los niveles de urato sérico impidiendo la hidroxilación de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico; ambas conversiones catalizadas por xantina oxidorreductasa.(15)

- ***ALOPURINOL:***

Es el fármaco de primera línea para reducir los niveles de urato sérico, por su eficacia, seguridad, disponibilidad y coste.(8) La dosis inicial recomendada de alopurinol es 100-150 mg/día. Esta se irá aumentando paulatinamente hasta alcanzar los niveles de urato sérico deseados con una dosis máxima determinada por la tolerabilidad y no por la función renal. La guía del ACR recomienda monitorizar el urato sérico cada 2-4 semanas mientras aumentamos progresivamente la dosis hasta alcanzar el objetivo terapéutico, y una vez al año tras alcanzarlo (más en caso de síntomas activos).(8,13)

- **FEBUXOSTAT:**

Es una alternativa al alopurinol establecida, efectiva y generalmente bien tolerada. En estudios preclínicos, febuxostat fue más potente que alopurinol en inhibir la xantina oxidasa y disminuir los niveles de urato sérico. Esto se debe a que el oxipurinol, metabolito activo del alopurinol, sólo inhibe la forma oxidada de xantina oxidasa, mientras que febuxostat inhibe la forma oxidada y la reducida. Además, no requiere un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal leve o moderada.(15)

Sin embargo, no es más efectivo que alopurinol en reducir la frecuencia de brotes de gota, no se recomienda en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y es más costoso. La dosis recomendada es 80mg una vez al día. Se puede considerar aumentar la dosis a 120 mg por día si los niveles superan 6mg/dl tras 2-4 semanas de comenzar el tratamiento. El tratamiento no debe iniciarse hasta que un ataque agudo haya desaparecido por completo. Se recomienda profilaxis frente a gota durante 6 meses desde que se inicia la terapia.(15,16) Según las guías de la sociedad española de reumatología (SER) y el ACR, la terapia es igual de efectiva con ambos inhibidores. En caso de que alopurinol sea mal tolerado, febuxostat es una alternativa eficaz para el manejo de la gota.(15)

URICOSÚRICOS:

Aproximadamente el 90% de la carga diaria de urato filtrada por los riñones se reabsorbe a través de varios transportadores de urato específicos como el transportador de ácido úrico 1 (URAT1), ubicado en el túbulo proximal renal.

Los uricosúricos clásicos como benzbromarona y probenecid, así como nuevos uricosúricos como lesurinad, actúan inhibiendo URAT1 para evitar la recaptación de ácido úrico y aumentar así su excrección renal.(17)

URICASAS:

Las uricasas actúan como catalizadoras de la reacción que convierte el ácido úrico en alantoína soluble, molécula cuya eliminación renal es fácil.(2) La pegloticasa es una uricasa recombinante pegilada en mamíferos que se administra como una infusión intravenosa de 8 mg cada dos semanas. En sujetos respondedores, disminuye el urato sérico hasta niveles indetectables.(7)

1.5.3. Profilaxis:

Debe iniciarse de rutina al comenzar cualquier terapia reductora de urato para reducir el riesgo de enfermedad desestabilizante y de ataques agudos. El único fármaco aprobado

para profilaxis es la colchicina a 0,5-1,5 mg/día, pero casos en los que este contraindicada o no se pueda utilizar, los AINEs, glucocorticoides o los nuevos anti-IL-1, son buenas opciones.

La duración apropiada de profilaxis no está bien definida, pero debemos mantenerla hasta alcanzar valores de urato sérico objetivo, o en caso de tofo, continuar hasta la desaparición de este.(2,8)

1.5.4. Tratamiento dietético:

Además del ULT, las guías recomiendan dar consejos sobre el estilo de vida apropiado para modificar factores de riesgo de la hiperuricemia y la gota. Perder peso y una dieta restringente en el consumo de alimentos ricos en purinas y limitar el consumo de alcohol tienen modestos efectos de reducción del urato sérico.(18) En un estudio de cohortes prospectivo siguiendo hombres durante 26 años, se evidenció que una dieta antihipertensiva (DASH: Dietary approaches to stop hypertension) está asociada a un descenso de ácido úrico en pacientes con hiperuricemia. Esta se compone de una alta ingesta de frutas, vegetales, nueces, legumbres, productos lácteos bajos en grasa y menor consumo de sal, bebidas endulzadas y carnes rojas procesadas.(19)

II. OBJETIVOS

El objetivo principal ha sido realizar una revisión descriptiva y proporcionar una puesta al día sobre las toxicodermias inducidas por fármacos antigotosos.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica utilizando varias fuentes documentales incluyendo las bases de datos Google, MEDLINE, and PUBMED y MEDES para identificar los estudios clínicos y lo existente en la literatura científica relativo al tema, hasta abril de 2018. Se introdujeron los términos descriptores: gout, gota; alopurinol, allopurinol; febuxostat; toxicodermias; reacciones adversas cutáneas, cutaneous adverse reactions...

IV. RESULTADOS

TOXICODERMIAS POR FÁRMACOS ANTIGOTOSOS:

IV.1 ALOPURINOL:

El alopurinol se encuentra entre los fármacos más prescritos para la gota a nivel mundial. En general, es bien tolerado, con un 1-5% de los pacientes refiriendo efectos secundarios menores como intolerancia gastrointestinal, fiebre leve o erupciones cutáneas maculopapulares sin afectación sistémica, a estos cuadros se les denomina Hipersensibilidad al Alopurinol (HA). En ocasiones, aparece el síndrome de hipersensibilidad al alopurinol (SHA), una rara reacción adversa caracterizada por una combinación de reacciones cutáneas, disfunción hepática, insuficiencia renal, eosinofilia y leucocitosis.(20)

Un grupo de pacientes puede desarrollar reacciones cutáneas graves o SCARs (severe cutaneous adverse reactions), potencialmente graves por una posible evolución hacia un desenlace fatídico si no son manejadas adecuadamente. De hecho, en el estudio de SHA más grande hasta la fecha, con 788 casos de SHA informados, se notificaron más de 300 casos de SCARs, y la tasa de mortalidad general del estudio fue del 14%, con 94 muertes registradas.(20) La tasa de incidencia de SCAR inducida por alopurinol se estima en 0,69 casos por cada 1.000 personas al año. (21)

En un estudio de casos controles realizado en varios países de la UE respecto a las SCARs, se concluyó que hasta un 5% de estas se deben a alopurinol. La incidencia de SCAR puede reducirse mediante la titulación de alopurinol. Sin embargo, la insuficiencia renal puede aumentar el riesgo de presentación, por ello, la mayoría de las agencias reguladoras europeas, tienen una dosis límite de alopurinol marcada por el aclaramiento de creatinina.(21)

Entre los factores de riesgo individuales para desarrollar SHA, diversos estudios señalan un aumento de incidencia mayor en pacientes con sexo femenino, edad superior a 60 años, dosis inicial superior a 100mg/día, comorbilidad renal o cardiovascular asociada y tratamiento de la hiperuricemia asintomática.(20) Otros factores de riesgo a destacar son:

Factores relacionados con el tiempo de administración: El SHA ocurre dentro de las primeras semanas o meses de iniciar el tratamiento. En la revisión de casos más grande hasta la fecha, la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3 semanas, y el 90% de los casos ocurrió en las primeras 8-9 semanas.(22)

Factores genéticos: Muchos estudios han elucidado la fuerte predisposición genética de SCAR inducidas por alopurinol con HLA B*5801. Un metaanálisis concluyó que el riesgo aumentó significativamente entre 80 y 97 veces en pacientes con HLA B*5801 en comparación con aquellos sin el alelo. Esta asociación fue consistente tanto en poblaciones asiáticas como no asiáticas. La frecuencia del alelo HLA B*5801 es más común en poblaciones de ascendencia china (13,3-20,4%), coreana (12%) o tailandesa (8%), y se encuentra con menor frecuencia en descendientes japoneses (0,6%) o europeos (1,5-5,2%).(20,22) Las guías del ACR para el manejo de gota, recomiendan el screening de HLA B*5801 antes de comenzar con alopurinol en aquellos con alto riesgo de desarrollar SHA, es decir, todos los de ascendencia china o tailandesa y los de ascendencia coreana que padezcan un estadio 3 o mayor en su enfermedad renal crónica, evitando el alopurinol en aquellos que porten el alelo.(14) La detección de HLA B*5801 antes de pautar alopurinol podría ser útil en diferentes poblaciones.(20) Para reducir el tiempo y coste de la prueba, la PCR en tiempo real amplifica con éxito y de forma rentable el alelo deseado, permitiendo utilizarla en la práctica clínica habitual.(23)

Factores de concentración del fármaco: El alopurinol se convierte rápidamente en su metabolito activo oxipurinol, que puede medirse en plasma, y se excreta por los riñones de forma que su concentración plasmática es inversamente proporcional al aclaramiento de creatinina. En individuos que desarrollan SCAR, aquellos que tienen concentraciones más altas de oxipurinol en plasma tienen peor evolución.(22) Se reportan casos de SHA a bajas concentraciones de oxipurinol, en los pacientes tratados con hemodiálisis, donde la concentración en plasma del metabolito se reduce hasta un 50% del valor que tendría normalmente.(24)

Factores relacionados con diuréticos: el uso en pacientes con gota es común, ya que tienen muchas comorbilidades como hipertensión arterial o enfermedades cardíacas isquémicas. Su uso plantea varios problemas. Los diuréticos se asocian a un mayor riesgo de SCAR/SHA, ya que aumentan los niveles de urato sérico. La furosemida, aumenta las concentraciones plasmáticas de oxipurinol y los pacientes requieren mayores dosis de alopurinol para alcanzar los niveles objetivo. Por ello, debemos considerar aquellos agentes que no han sido asociados con aumentos del urato sérico, como losartán o los bloqueadores de canales de calcio.(22)

IV.1.1 Manifestaciones cutáneas por SHA:

Se han descrito numerosas formas cutáneas de hipersensibilidad al alopurinol.

1. Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (PEGA):

La pustulosis exantemática generalizada aguda es una reacción adversa cutánea grave y se atribuye a fármacos en más del 90% de los casos. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por el rápido desarrollo de erupciones maculopapulares, pústulas estériles no foliculares sobre una base eritematosa asociadas a fiebre y leucocitosis, que se presentan en las 48 horas posteriores a la ingestión del fármaco involucrado.(25) Las características histopatológicas típicas incluyen pústulas intracorneales, subcorneales o intraepidérmicas, edema en la dermis papilar e infiltrados perivasculares que contienen neutrófilos y eosinófilos. La epidermis también tiene espongirosis junto con exocitosis de neutrófilos y presencia de queratinocitos necróticos.(25) La PEGA inducida por fármacos asocia una mortalidad ligeramente inferior al 5%.(26)

Existen casos de pacientes tratados con alopurinol, que, a diferencia de otros fármacos, tardan aproximadamente un mes en presentar estas lesiones en cara, tronco superior y extremidades, y en pocos casos hay mínima afectación mucosa, generalmente limitada a labios y cavidad bucal.(27,28)

2. Foliculitis pustular eosinofílica (FPE), o Enfermedad de Ofuji:

La foliculitis pustulosa eosinofílica, es una dermatosis inflamatoria no infecciosa, caracterizada por episodios recurrentes de pápulas y pústulas foliculares pruriginosas, y asociada histopatológicamente con la infiltración foliculotrópica de eosinófilos.(29) Si bien la FPE se ha asociado a la inmunosupresión y a la infancia, el mecanismo patógeno no está definido.(30)

Se han descrito casos que, tras la toma de alopurinol, presentan al mes una pustulosis en cara y tronco superior, y posteriormente se extienden hacia abdomen y extremidades, sin afectación de membranas mucosas, palmas o plantas. Las lesiones se acompañan de un prurito intenso, y en ocasiones de fiebre o adenopatías cervicales bilaterales, en la analítica destaca únicamente eosinofilia periférica y enzimas hepáticas elevadas. Tras suspender el alopurinol, y administrar corticoesteroides, la mayoría de pacientes mejoran en el plazo de unos 10 días sin requerir más cuidados.(30,31)

3. Eritrodermia o Dermatitis Exfoliativa Generalizada:

La eritrodermia es una dermatitis escamosa eritematosa que involucra al menos el 90% de la superficie de la piel. Es una enfermedad rara y su aparición podría estar estrechamente relacionada con fármacos como alopurinol, carbamazepina o fenitoína, procesos malignos como linfomas cutáneos de células T, o con trastornos subyacentes de la piel como dermatitis, dermatitis seborreica o psoriasis. Es una erupción maculopapular eritematosa generalizada que evoluciona a la descamación de todo el cuerpo, con predominio troncular.(32) Se han presentado varios casos de pacientes con eritrodermia inducida por alopurinol.(32,33)

4. Exantema Purpúrico Generalizado:

Caso de paciente con tricoleucemia, que, tras pautarle alopurinol, desarrolla al segundo día máculas rojo-violáceas confluentes, no pruriginosas, en tronco, extremidades superiores y región proximal de extremidades inferiores. La biopsia demostró infiltrado perivascular de linfocitos e histiocitos en la dermis, edema de células endoteliales y extravasación de eritrocitos. Al suspender alopurinol el exantema purpúrico mejoró a los pocos días sin necesidad de tratamiento adicional. El paciente tomaba además cladribina, que predispone a tener mayor hipersensibilidad a otros fármacos.(34)

5. Exantema Fijo Medicamentoso (EFM):

El exantema fijo medicamentosos es un tipo específico de erupción farmacológica, que aparece como máculas eritematosas o placas edematosas solitarias o múltiples, pruríticas, bien circunscritas, que pueden aparecer en cualquier sitio de la piel y la mucosa. Se caracteriza por recurrencia en los mismos sitios tras la reexposición al fármaco ofensivo y se resuelve espontáneamente dejando una ligera hiperpigmentación.(35,36)

Las células T CD8+ intraepiteliales contribuyen al desarrollo del daño tisular localizado, atacando los queratinocitos circundantes y liberando citosinas que reclutan células y amplifican la inflamación.(35)

Se han descrito varios casos que tras la toma de alopurinol desarrollan este cuadro, y que, tras la retirada de este, ceden con o sin corticoterapia. Se llega al diagnóstico de EFM en base a la historia clínica, y la reaparición de lesiones tras someterles a una prueba de provocación oral o cutánea mediante parches de alopurinol.(35–37)

6. Eritema Multiforme (EM):

Es una enfermedad aguda y autolimitada que se asocia típicamente a reacciones de hipersensibilidad principalmente a virus herpes simple, así como a medicamentos como el alopurinol.(38) Se caracteriza por lesiones eritematosas en diana o escarapela típicas, de menos de 3mm de diámetro, forma redondeada y regular, borde definido y con al menos tres zonas concéntricas diferentes, o lesiones en diana atípicas, con sólo dos zonas concéntricas o bordes mal definidos. Tienen localización predominantemente acral en superficies extensoras de extremidades o en la cara. El desprendimiento de la piel afecta menos del 10% de la superficie corporal y el signo de Nikolsky es negativo.

Clínicamente podemos subdividirlos en EM menor (sin afectación mucosa o solo un lugar involucrado), y EM mayor (con dos o más sitios de mucosa implicados).(38)

Hoy, el EM se considera una enfermedad diferente de todas las formas de necrólisis epidérmica (SJS, SJS / TEN, TEN). La participación de un único o ningún sitio de la mucosa sería muy atípico para SJS. La EM recidivante se observa en aproximadamente el 30% de los casos, mientras que en la necrólisis epidérmica la recidiva es una rareza (3-4%), a menos que se administre el fármaco culpable.(38)

7. Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis epidérmica tóxica (NET):

Ambos se han definido como un eritema multiforme vesiculobuloso de piel, boca, ojos y genitales. El SSJ se considera la etapa inicial de una reacción dérmica cuya forma mas severa es la NET. La etiología de ambos esta ligada al uso de fármacos, infecciones por mycoplasma o virus herpes simple y factores genéticos predisponentes.(39) La incidencia en la población general según estudios recientes es de 8-9 casos por millón por año en el SSJ y 1,5-2,2 casos por millón por año en la NET.(40) Varios estudios internacionales han demostrado que la tasa de mortalidad global entre los pacientes con SSJ y NET es del 10% y 30% respectivamente.(41) La morfología de las lesiones tempranas de la piel incluye máculas purpúricas de color rojo oscuro, eritematosas y lívidas, con forma irregular. Éstas pueden estar o no levemente infiltradas, y tienen una tendencia a la coalescencia rápida. En una segunda fase, se desarrollan grandes áreas de desprendimiento epidérmico. Un examen cutáneo más detallado presionando mecánicamente en dirección tangencial en zonas eritematosas, que provoca la escisión dérmico-epidérmica o signo de Nikolsky positivo.(39) Pueden diferenciarse en que la NET abarca una superficie corporal del 30% con desprendimiento cutáneo, mientras que en el SSJ las lesiones no abarcan ni el 10% de la superficie corporal, teniendo un aspecto menos generalizado. Los primeros sitios de

afectación cutánea se encuentran en región preesternal de tronco, cara, parte proximal de extremidades y palmas y plantas. Aparecen eritemas y erosiones en la mucosa bucal, genital u ocular en más del 90% de los pacientes.(42) Los síntomas iniciales de SSJ y NET, pueden ser inespecíficos e incluir fiebre, o síntomas por afectación de mucosas orales como dificultad al tragar e hipersalivación; de la genital, como disuria, retención urinaria o sinequias; o de la ocular, con afectación conjuntival en el 80% de los casos, que incluyen síntomas desde fotofobia o lagrimeo, hasta ulceraciones corneales, uveítis anterior y en última instancia ceguera. En casos de SSJ/NET severos, se reportan casos con afectación de epitelio respiratorio e intestinal.(39)

La fisiopatología que relaciona ambas SCARs con el alopurinol, está fuertemente unida a la presencia del HLA B*5801: La respuesta inmune puede desencadenarse por la unión de oxipurinol a un alelo específico (HLA B*5801) en un queratinocito, que son las principales células presentadoras de antígeno en SSJ / NET. Entonces, los receptores específicos de células T de los linfocitos T citotóxicos reconocen el complejo metabolito-HLA. Tras la activación, las células NK o linfocitos T producen citoquinas y quimiocinas, conduciendo a una extensa apoptosis de queratinocitos.(43)

El alopurinol es el principal causante de SSJ y NET inducidos por fármacos en Europa y Israel. En la revisión de SHA mas grande hasta la fecha, se recogen hasta 314 casos de SSJ/NET.(20) Hasta el momento, no se han encontrado casos de SSJ o de NET en niños que hayan sido tratados con alopurinol.(39)

8. Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms).

El síndrome DRESS se caracteriza por rash cutáneo acompañado de fiebre, agrandamiento de ganglios linfáticos, eosinofilia, linfocitosis, trombocitopenia y afectación de órganos internos, principalmente hígado, pero también riñones, corazón y páncreas como resultado de la eosinofilia. Los eosinófilos penetran en los tejidos y causan daño tisular al liberar gránulos tóxicos o citoquinas involucradas en la fibrosis y la remodelación de tejidos. La reacción suele ocurrir entre las dos o seis primeras semanas tras iniciar el tratamiento y puede persistir o incluso empeorar al suspender el medicamento.(44) La mortalidad general en DRESS se estima en torno al 10% y ocurre en pacientes con afectación multiorgánica grave.(41)

*Alopurinol es el segundo fármaco con más casos reportados que causa síndrome de DRESS, sólo superado por la carbamazepina.(45) Se han sugerido como causantes las infecciones por VHS-6(20) o un desequilibrio inmunológico en el cual el oxipurinol puede unirse al surco de unión del péptido del HLA B*5801 en la superficie de las células T, desencadenar la actividad de las células T y provocar el síndrome de DRESS.(45)*

Se han descrito numerosos casos de pacientes que desarrollan DRESS inducido por alopurinol.(46–49) La frecuencia informada de síndrome de DREES en tratados con alopurinol es del 0,4%.(46)

IV.2 FEBUXOSTAT:

La alternativa al alopurinol en pacientes intolerantes es el febuxostat, que puede dar efectos secundarios cutáneos con una frecuencia estimada en 5.2% en los estudios fase 3 del expediente de registro. Además, algunos informes de SCARs con febuxostat se asociaron enormemente con un historial de reacción cutánea al alopurinol, en especial, en pacientes con insuficiencia renal.(21)

Se han publicado diferentes casos de toxicodermias por febuxostat incluyendo Exantema Fijo Medicamentoso, vasculitis, erupciones inespecíficas y cuadros más graves como el síndrome de Stevens Johnson o el DRESS. El primer caso descrito fue una paciente de 69 años, con historia personal de hipersensibilidad al alopurinol, presentó prurito, hinchazón facial, eritema y lengua muy eritematosa tras administrarle febuxostat a dosis de 80mg/día.(21,44,50–53)

El riesgo de reacción cutánea con febuxostat después de un historial de SHA parece ser del 10%. Se exige una precaución, una escalada progresiva de dosis y una estrecha vigilancia en aquellos que hayan padecido un SHA previamente.(21) Un protocolo de desensibilización de febuxostat es una alternativa en pacientes considerados no aptos para recibir alopurinol y con hipersensibilidad documentada previa al febuxostat.(54)

IV.3 OTROS:

La **COLCHICINA** puede inducir alergia caracterizada por hinchazón y urticaria en cara, párpados, boca, labios o lengua; llagas, úlceras o manchas blanquecinas en labios o boca; y grandes manchas purpúricas o marrones en piel. Además, se han descrito casos de necrólisis epidérmica tóxica, precipitación de porfiria cutánea tarda y alopecia que involucra cara, axila y área púbica.(55)

Según ficha técnica son típicas las reacciones en el sitio de inyección subcutánea como rash, hinchazón, calor y prurito o bien puede aparecer urticaria tras el uso de **CANAKINUMAB**.

Se ha descrito en 1 de cada 1000 personas tratadas con **LESINURAD** reacciones cutáneas que incluyen rash, prurito, urticaria y erupción cutánea al exponerse al sol.

Con **PROBENECID** pueden aparecer reacciones tipo urticaria, prurito, hinchazón, rash o alopecia. El uso de **PEGLOTICASA** intravenosa asocia reacciones a la infusión que cursan con rash, eritema, urticaria y piel inusualmente cálida.(56)

En la Tabla 1 se resumen las toxicodermias descritas hasta la fecha en relación con el uso de fármacos antigotosos.

<i>Fármaco:</i>	<i>Toxicodermia asociada:</i>
Alopurinol	SSJ, NET, DRESS, Eritema multiforme, Exantema Fijo Medicamentoso, PEGA, Foliculitis pustulosa eosinofílica, Eritrodermia, Exantema purpúrico, Angioedema
Febuxostat	DRESS, SSJ, NET, Exantema Fijo Medicamentoso, vasculitis, erupciones difusas y vesiculares
Colchicina	Urticaria, hinchazón, manchas purpúricas, NET, porfiria cutánea tarda y alopecia.
Canakinumab	Reacción a la infusión subcutánea y urticaria.
Lesinurad	Rash, prurito y urticaria.
Probenecid	Rash, prurito y urticaria
Pegloticasa	Reacción a la infusión intravenosa.

Tabla1. Toxicodermias descritas en relación con el uso de fármacos antigotosos. (SSJ Síndrome de Steven-Johnson, NET: Necrólisis Epidérmica Tóxica. DRESS: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. PEGA: Pustulosis exantemática aguda generalizada)

V. CONCLUSIONES:

1. La gota es una enfermedad muy prevalente y se espera un incremento de su incidencia por aumento de síndrome metabólico en países occidentales.
2. Se espera un aumento de consumo/prescripción de fármacos antigotosos como inhibidores de la xantina oxidasa, uricosúricos, colchicina...
3. Las toxicodermias por fármacos antigotosos son poco frecuentes, pero algunas son potencialmente mortales.
4. Es importante reconocer las diferentes presentaciones clínicas de las reacciones cutáneas por fármacos antigotosos.
5. Existe una fuerte asociación entre el alelo HLA-B*5801 y SCAR inducido por alopurinol. El genotipado para el alelo HLA-B*5801 se puede considerar en pacientes que tienen otros factores de riesgo preexistentes.
6. Es importante reconocer los factores predisponentes y de riesgo adicional como sexo femenino, edad superior a 60 años, dosis inicial superior a 100mg/día, y comorbilidad renal o cardiovascular.
7. En el manejo de comorbilidades frecuentes, se debe conocer el riesgo de uso de fármacos concomitantes como los diuréticos y conocer fármacos alternativos que permitan el control de comorbilidad asociada sin aumentar el riesgo de gota.
8. Alopurinol es el segundo fármaco que con más frecuencia induce síndrome de DRESS y una de las principales causas de SCAR inducido por fármacos, como SSJ y NET, que pueden tener un pronóstico grave.
9. Se debe ser cauteloso al administrar febuxostat en pacientes con SHA, por probable reactividad cruzada.
10. El deber como profesionales de la salud, es educar a los pacientes sobre el reconocimiento precoz de las reacciones alérgicas, la importancia de la retirada inmediata del fármaco ante el primer signo de erupción cutánea y solicitar asesoramiento médico.
11. Se ha elaborado una tabla resumen que incluye las toxicodermias descritas en relación con el uso de fármacos antigotosos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Gaviria JL, Ortega VG, Gaona J, Motta A, Medina Barragán OJ. Unusual Dermatological Manifestations of Gout: Review of Literature and a Case Report. *Plast Reconstr Surg - Glob Open*. 2015 Jul;3(7):e445.

2. Sivera F, Andrés M, Quilis N. Diagnóstico y tratamiento de la gota. *Med Clínica*. 2017 Mar;148(6):271–6.
3. Thissen CA, Frank J, Lucker GP. Tophi as first clinical sign of gout. *Int J Dermatol*. 2008;47(s1):49–51.
4. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective – A review. *J Adv Res*. 2017 Sep;8(5):495–511.
5. Aslam F, Michet C. My Treatment Approach to Gout. *Mayo Clin Proc*. 2017 Aug;92(8):1234–47.
6. Singh JA, Bharat A, Khanna D, Aquino-Beaton C, Persselin JE, Duffy E, et al. Racial differences in health-related quality of life and functional ability in patients with gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jan;56(1):103–12.
7. Chhana A, Dalbeth N. The gouty tophus: A review. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Mar; 17(3):19.
8. Ting K, Graf SW, Whittle SL. Update on the diagnosis and management of gout. *Med J Aust*. 2015 Jul 21;203(2):86–8.
9. De Miguel E, Peiteado López DP. Validez de la ecografía en el diagnóstico y seguimiento de la gota. Madrid: Universidad Autónoma; 2016. 121 p.
10. Pyo JY, Kim DS, Jung SM, Song JJ, Park Y-B, Lee S-W. Clinical significance of delta neutrophil index in the differential diagnosis between septic arthritis and acute gout attack within 24 hours after hospitalization: *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul;96(30):e7431.
11. Pascart T, Lioté F. Gout: state of the art after a decade of developments. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Mar 13.
12. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S. Colchicine: Old and New. *Am J Med*. 2015 May;128(5):461–70.
13. Aung T, Myung G, FitzGerald J. Treatment approaches and adherence to urate-lowering therapy for patients with gout. *Patient Prefer Adherence*. 2017 Apr;Volume 11:795–800.
14. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res*. 2012 Oct;64(10):1431–46.
15. Frampton JE. Febuxostat: A Review of Its Use in the Treatment of Hyperuricaemia in Patients with Gout. *Drugs*. 2015 Mar;75(4):427–38.
16. Hainer BL, Matheson E, Wilkes T. Diagnosis, treatment and prevention of gout. *Am*

Fam Physician 2014 Dec;90(12):831-6.

17. Bardin T, Richette P. Novel uricosurics. *Rheumatology*. 2018 Jan 1;57(s1):i42–6.
18. Cottrell E, Crabtree V, Edwards JJ, Roddy E. Improvement in the management of gout is vital and overdue: an audit from a UK primary care medical practice. *BMC Fam Pract*. 2013 Nov;14(1):170.
19. Rai SK, Fung TT, Lu N, Keller SF, Curhan GC, Choi HK. The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet, Western diet, and risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ*. 2017 May 9;j1794.
20. Ramasamy SN, Korb-Wells CS, Kannangara DRW, Smith MWH, Wang N, Roberts DM, et al. Allopurinol Hypersensitivity: A Systematic Review of All Published Cases, 1950–2012. *Drug Saf*. 2013 Oct;36(10):953–80.
21. Bardin T, Chalès G, Pascart T, Flipo R-M, Korng Ea H, Roujeau J-C, et al. Risk of cutaneous adverse events with febuxostat treatment in patients with skin reaction to allopurinol. A retrospective, hospital-based study of 101 patients with consecutive allopurinol and febuxostat treatment. *Joint Bone Spine*. 2016 May;83(3):314–7.
22. Stamp LK, Barclay ML. How to prevent allopurinol hypersensitivity reactions? *Rheumatology*. 2018 Jan 1;57(s1):i35–41.
23. Nguyen DV, Vida C, Chu HC, Fulton R, Li J, Fernando SL. Validation of a Rapid, Robust, Inexpensive Screening Method for Detecting the HLA-B*58:01 Allele in the Prevention of Allopurinol-Induced Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 Jan;9(1):79–84.
24. Campochiaro C. Allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):e20–e20.
25. De A, Das S, Sarda A, Pal D, Biswas P. Acute Generalised Exanthematous Pustulosis: An Update. *Indian J Dermatol*. 2018 Jan-Feb;63(1):22–9.
26. Sousa-Pinto B, Araújo L, Freitas A, Correia O, Delgado L. Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and erythema multiforme drug-related hospitalisations in a national administrative database. *Clin Transl Allergy*. 2018 Jan 22;8:2.
27. Salem C, Saidi W, Larif S, Fathallah N, Slim R, Hmouda H. Pustular drug hypersensitivity syndrome due to allopurinol. *Indian J Pharmacol*. 2015 Jan-Feb;47(1):123.
28. Teo WL, Pang SM, Koh HY. Allopurinol hypersensitivity syndrome with acute generalized exanthematous pustulosis manifestations. *Cutan Ocul Toxicol*. 2011 Sep;30(3):243–4.
29. Long H, Zhang G, Wang L, Lu Q. Eosinophilic Skin Diseases: A Comprehensive

Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 Apr;50(2):189–213.

30. Fujii M, Takahashi I, Kishiyama K, Honma M, Ishida-Yamamoto A. Case of generalized eosinophilic pustular folliculitis induced by allopurinol. *J Dermatol*. 2016 Apr;43(4):458–9.
31. Maejima H, Mukai H, Hikaru E. Eosinophilic Pustular Folliculitis Induced by Allopurinol and Timepidium Bromide. *Acta Derm Venereol*. 2002 Jul 1;82(4):316–7.
32. Htay MNN, Myint WW, Lwin H, Htay W. Allopurinol causing generalized exfoliative dermatitis: a case report. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2017 Jun 23;6(7):1816.
33. Sharma G, Govil D. Allopurinol induced erythroderma. *Indian J Pharmacol*. 2013 Nov-Dec;45(6):627.
34. Espinosa Lara P, Quirós Redondo V, Aguado Lobo M, Jiménez-Reyes J. Purpuric exanthema in a patient with hairy cell leukemia treated with cladribine and allopurinol. *Ann Hematol*. 2017 Jul;96(7):1209–10.
35. Kim M-H, Shim E-J, Jung J-W, Sohn S-W, Kang H-R. A Case of Allopurinol-Induced Fixed Drug Eruption Confirmed With a Lymphocyte Transformation Test. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012 Sep;4(5):309.
36. Lee HJ, Kim HS, Park YM, Kim HO, Lee JY. Fixed Drug Eruption Due to Allopurinol: Positive Oral Provocation. *Ann Dermatol*. 2011;23(S3):S402.
37. Gomes R, Ribeiro F, Faria E, Loureiro Cand Sergobe-Luís A. Desensitization to Allopurinol in Localized and Systemic Hypersensitivity Reactions. *Journal of Allergy & Therapy* 2013; *J Allergy Ther* 4:138
38. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Erythema Multiforme. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Feb;54(1):177–84.
39. Dodiuk-Gad RP, Chung W-H, Valeyrie-Allanore L, Shear NH. Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2015 Dec;16(6):475–93.
40. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Feb;54(1):147–76.
41. Loo CH. A 10-years retrospective study on Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs) in a tertiary hospital in Penang, Malaysia. 2018 Apr;73(2):73-77.
42. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Dec;5(1):39.
43. Chung W-H, Hung S-I. Genetic markers and danger signals in Stevens-Johnson

- syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int.* 2010 Dec;59(4):325–332.
44. Paschou E, Gavriilaki E, Papaioannou G, Tsompanakou A, Kalaitzoglou A, Sabanis N. Febuxostat hypersensitivity: another cause of DRESS syndrome in chronic kidney disease? *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2016;48(6):251–255.
45. Lien Y-HH, Logan JL. Cross-Reactions Between Allopurinol and Febuxostat. *Am J Med.* 2017 Feb;130(2):e67–8.
46. Pawar P, Gupta VA, Karnik N, Vaidya M, Khopkar U. Allopurinol Induced DRESS Syndrome. *J Assoc Physicians India* 2014 Nov;62(11):63-5.
47. Thankachen J, Agarwal V. Challenges in Diagnosis, Management, and Treatment of Allopurinol-Induced DRESS Syndrome: Case Report and Literature Review. *Am J Ther* 2015 May-Jun;22(3)e77-83.
48. Shalom R, Rimbroth S, Rozenman D, Markel A. Allopurinol-Induced Recurrent DRESS Syndrome: Pathophysiology and Treatment. *Ren Fail.* 2008 Jan;30(3):327–9.
49. Taghvaye Masoumi H, Hadjibabaie M, Zarif-Yeganeh M, Arasteh O. Exacerbation of allopurinol-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms by teicoplanin: A case report. *J Clin Pharm Ther.* 2017 Oct;42(5):642–5.
50. Abeles AM. Febuxostat Hypersensitivity. *J Rheumatol.* 2012 Mar 1;39(3):659–659.
51. Oda T, Sawada Y, Ohmori S, Omoto D, Haruyama S, Yoshioka M, Nishio D, Nakamura M. Fixed drug eruption-like macules caused by febuxostat. *Eur J Dermatol.* 2016 Aug 1;26(4):412–3.
52. Chohan S. Safety and Efficacy of Febuxostat Treatment in Subjects with Gout and Severe Allopurinol Adverse Reactions. *J Rheumatol.* 2011 Sep 1;38(9):1957–9.
53. Quilis N, Andrés M, Muñoz C, Vela P, Pascual E. Skin Events with Febuxostat in Gout Patients and Previous Skin Reactions to Allopurinol. a Retrospective Review [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (s10).
54. Sulaiman N, Othman AZ, Shahril NS, Abdul Rashid AM, Md Noh MSF. Successful febuxostat desensitization in a patient with febuxostat hypersensitivity: A Malaysian experience. *SAGE Open Med Case Rep.* 2017 Dec;5:2050313X17749080.
55. Arroyo MP, Sanders S, Yee H, Schwartz D, Kamino H, Strober BE. Toxic epidermal necrolysis-like reaction secondary to colchicine overdose. *Br J Dermatol.* 2004 Mar;150(3):581–8.
56. Guttman A, Krasnokutsky S, Pillinger MH, Berhanu A. Pegloticase in gout treatment - safety issues, latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Drug Saf.* 2017 Dec;8(12):379–88.