



El alopurinol y su metabolito activo (oxipurinol) actúan sobre el catabolismo de las purinas, reduciendo la producción de ácido úrico mediante la inhibición de la xantina oxidasa, la enzima que cataliza la oxidación de hipoxantina y xantina a ácido úrico, disminuyendo la concentración de urato en plasma y orina.

## **USO CLÍNICO**

El alopurinol está indicado para el tratamiento de las principales manifestaciones clínicas de depósito de ácido úrico/uratos. Estas manifestaciones se producen en:

- Gota idiopática y gota juvenil familiar (nefropatía intersticial autosómica dominante).
- Litiasis por ácido úrico y litiasis renal mixta recurrente de oxalato cálcico, en presencia de hiperuricosuria, cuando han fallado medidas tales como la dieta, ingesta de líquidos u otras medidas terapéuticas.
- Nefropatía aguda por ácido úrico.
- Enfermedad neoplásica y mieloproliferativa con alta frecuencia de recambio celular. Habitualmente utilizado en la prevención del síndrome de lisis tumoral de riesgo intermedio y en aquellos casos en los que exista contraindicación de la rasburicasa.
- Alteraciones enzimáticas en el metabolismo de las purinas y otros defectos que asocian sobreproducción de urato, incluyendo el síndrome de Lesch-Nyhan y algunos tipos de glucogenosis.
- Tratamiento de los cálculos renales de 2,8-dihidroxiadenina, relacionados con una actividad deficiente de adenina fosforribosiltransferasa.

Su uso en población pediátrica se centra en procesos neoplásicos (especialmente leucemia) y en alteraciones enzimáticas (por ejemplo, síndrome de Lesch-Nyhan) (**A**).

Otros usos pediátricos son (**E**: *off label*):

- Leishmaniosis resistente junto al tratamiento convencional (se precisan más estudios para establecer su eficacia y las combinaciones más adecuadas).
- Tratamiento adyuvante en la asfixia perinatal: potente función antioxidante mediante la inhibición de la enzima xantina oxidasa.
- Hiperuricemia asociada a la enfermedad renal crónica (aunque no existen actualmente recomendaciones específicas).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

La dosificación se presenta en múltiples formatos (mg/m<sup>2</sup>/dosis, mg/m<sup>2</sup>/día, mg/kg/día y como dosis fija en mg), ojo a las unidades para evitar errores importantes de dosificación. Las dosis se ajustan mediante el control, a intervalos adecuados, de las concentraciones séricas y urinarias de ácido úrico, que varían según edad, intentando mantener la dosis de alopurinol en el rango menor posible.

**Hiperuricemia asociada a enfermedades neoplásicas y quimioterapia:** siempre que sea posible, la terapia debe iniciarse 1-2 días antes del inicio de la quimioterapia y mantenerse 3-7 días después. Se debe valorar respuesta y ajustar dosis tras 48 horas de tratamiento, según niveles de ácido úrico en el suero del paciente.

**Vía oral:**

- Por peso 10-20 mg/kg/día cada 8 horas (dosis máxima: 800 mg/día).
- Por superficie corporal: 50-100 mg/m<sup>2</sup>/dosis cada 8 horas (dosis máxima: 300-450 mg/m<sup>2</sup>/día).
- Por edad: <6 años: 150 mg/día; de 6 a 10 años: 300 mg/día y >10 años y adolescentes: 600-800 mg/día, en 2-3 dosis.

**Vía intravenosa:**

- Niños y adolescentes: 200-400 mg/m<sup>2</sup>/día, en 1 o varias dosis cada 6, 8 o 12 horas (máx.: 600 mg/día).

**Hiperuricemia asociada con alteraciones del metabolismo de las purinas:**

Datos limitados.

- Lactantes, niños y adolescentes: 5-10 mg/kg/día por vía oral, ajustando la dosis para mantener una concentración sérica de ácido normal-alta y un cociente urinario ácido úrico/creatinina <1. Rango de las dosis: 3,7-9,7 mg/kg/día (dosis máxima: 600 mg/día).

**Litiasis recurrente y refractaria a tratamiento convencional:**

Datos limitados.

- Niños y adolescentes: 4-10 mg/kg/día por vía oral, en 3-4 dosis (dosis máxima: 300 mg/día).

**Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal:**

Datos limitados. A modo orientativo, algunas guías recomiendan la siguiente pauta:

- CrCl 30-50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>: administrar 50% de la dosis.
- CrCl 10-29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>: administrar 50% de la dosis.
- CrCl <10 ml/min/1,73m<sup>2</sup>: administrar 30% de la dosis.

En enfermedad renal grave, puede ser aconsejable administrar la dosis en intervalos mayores a un día. En caso de disponibilidad, puede resultar útil determinar la concentración de oxipurinol.

- Hemodiálisis intermitente: administrar 30% de la dosis.
- Diálisis peritoneal: administrar 30% de la dosis.
- Técnicas continuas de reemplazo renal: administrar 50% de la dosis.

**Administración:**

Es importante asegurar una hidratación adecuada para mantener una diuresis óptima (2-3 ml/kg/h),

así como mantener un pH en orina neutro o ligeramente alcalino.

La vía de administración de elección es la oral, reservándose la vía intravenosa para la prevención del síndrome de lisis tumoral en pacientes que no toleran la vía oral, si bien la presentación intravenosa no se encuentra comercializada en España en la actualidad.

- **Oral:** administrar los comprimidos enteros después de las comidas, una vez al día, con abundante líquido. Si la dosis excede de 300 mg y se manifiesta intolerancia gastrointestinal, puede ser adecuado repartir la dosis en varias tomas al día. Posibilidad de preparar fórmula magistral (20 mg/ml).
- **Intravenosa:** la velocidad de infusión depende del volumen de la infusión, infundiendo la dosis máxima (600 mg/día) durante  $\geq 30$  minutos. La dosis diaria intravenosa se puede administrar como una infusión única o en dosis divididas en partes iguales a intervalos de 6, 8 o 12 horas.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad conocida a alopurinol o a cualquiera de los excipientes.
- Portadores del alelo HLA-B\*5801, debido a un riesgo significativamente mayor de reacción adversa cutánea grave (síndrome de hipersensibilidad y SSJ/NET relacionado con alopurinol).

## **PRECAUCIONES**

- En pacientes con riesgo elevado de reacciones adversas cutáneas graves (población coreana, china o tailandesa), se recomienda la valoración del alelo HLA-B\*5801.
- Ante la aparición de *rash* cutáneo u otro signo sugestivo de hipersensibilidad, se recomienda la suspensión del tratamiento hasta una adecuada evaluación.
- La insuficiencia renal, sobre todo recibiendo altas dosis de alopurinol o con uso concomitante de diuréticos, es un factor de riesgo para la aparición del síndrome de hipersensibilidad. El ajuste de dosis según la función renal queda reflejado en el apartado de posología.
- Se recomienda la reducción de dosis y la monitorización en insuficiencia hepática, aunque no se dispone de datos específicos. Se ha descrito un aumento reversible de la fosfatasa alcalina y de las transaminasas en algunos pacientes, por lo que se recomienda su monitorización al inicio del tratamiento.
- Se han observado valores elevados de tirotrópina tras tratamiento prolongado con alopurinol, por lo que debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción tiroidea.
- La aplasia medular es más frecuente en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática y en caso de uso concomitante de otros fármacos con toxicidad hematológica.
- Las formulaciones habituales contienen lactosa, por lo que los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

**No hay datos específicos en niños.** La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con alopurinol son de carácter leve, y la incidencia es mayor en presencia de alteración renal o hepática.

- Como efectos adversos frecuentes se han descrito náuseas, *rash* cutáneo y precipitación de crisis de gota en pacientes con dicha entidad en las fases iniciales del tratamiento.

- De forma poco frecuente, se han descrito casos aislados de hemólisis, aplasia medular, coagulación intravascular diseminada, pancreatitis hemorrágica, hepatitis granulomatosa, alteraciones cardíacas, hipertensión, síndrome de distrés respiratorio agudo, daño renal agudo, acidosis láctica y otras alteraciones metabólicas, así como reacciones adversas graves (síndrome de DRESS, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica).

## **Sobredosis:**

Sintomatología gastrointestinal y aturdimiento. La absorción masiva de alopurinol puede llevar a una inhibición considerable de la actividad de la xantina oxidasa, que no deberá tener efectos adversos a menos que se tome simultáneamente medicación concomitante, especialmente 6-mercaptopurina o azatioprina. La hidratación adecuada para mantener la diuresis óptima facilita la excreción de alopurinol y sus metabolitos. Si se considera necesario, se podrá dializar al paciente.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- Fármacos que pueden alterar la concentración sérica de alopurinol, debiendo espaciar la toma de ambos: diuréticos de asa (aumento) e hidróxido de aluminio (disminución).
- Fármacos que pueden aumentar de forma potencial las reacciones adversas o de hipersensibilidad al alopurinol: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, diuréticos de asa y tiazidas.
- Fármacos que pueden tener un aumento de sus reacciones adversas si se usan de manera concomitante con alopurinol: amoxicilina, ampicilina y ciclofosfamida.
- Aumento de discrasias sanguíneas con citostáticos (ciclofosfamida, doxorubicina...).
- Fármacos que pueden aumentar su concentración sérica o la de su metabolito activo, precisando monitorización y ajuste de dosis, si se usan concomitantemente con alopurinol: azatioprina, 6-mercaptopurina, carbamazepina, ciclosporina, derivados de teofilina y antagonistas de la vitamina K, didanosina.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Excipientes** (pueden ser diferentes según presentación comercial; consultar ficha técnica específica): lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona, estearato de magnesio, croscarmelosa sódica.

**Conservación:** no requiere condiciones especiales de conservación.

**Incompatibilidades:** la presentación intravenosa (alopurinol sódico) tiene las siguientes incompatibilidades: amikacina, gentamicina, amiodarona, anfotericina B, cefotaxima, clindamicina, hidroclorotiazida, ertapenem, haloperidol, bicarbonato sódico, tacrolimus y ondansetrón.

**Manipulación:** cada vial de 30 ml se diluye con 25 ml de API, con diluciones adicionales con solución salina o glucosada para una concentración final no superior a 6 mg/ml. Una vez reconstituida o diluida, no debe refrigerarse y administrarse antes de las 10 horas.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden *consultarse* online en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- APILAM. Alopurinol. En: e-lactancia.org. APILAM: Asociación para la promoción e investigación científica y cultural de la lactancia materna, 2002 [consultado el 26/04/2020]. Disponible en: <http://e-lactancia.org/breastfeeding/allopurinol/product>
- Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, Brier ME, Ksabekar N, Mueller BA, *et al.* Drug prescribing in renal failure. 5.ª edición. Filadelfia: American College of Physicians; 2007. Disponible en: <https://kdpnet.kdp.louisville.edu/drugbook/pediatric/>
- Cánovas-Ahedo M, Alonso-Alconada D. Terapia combinada frente a la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2019;91(1):59.e1-59.e7. doi:10.1016/j.anpedi.2019.04.007
- Daschner Markus. Drug dosage in children with reduced renal function. *Ped Nephrol*. 2005;20:1675-1686.591-597.
- Ghane Sharbaf F, Assadi F. Effect of allopurinol on the glomerular filtration rate of children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2018;33:1405-1409.
- IBM Micromedex® DRUGDEX® [base de datos en Internet]. IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA [consultado el 04/08/2020]. Disponible en: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com)
- Jones GL, Will A, Jackson GH, *et al.* Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2015;169(5):661-671.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [consultado el 10/04/2020]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**