

Azatioprina-alopurinol: una interacción a tener en cuenta

Echeverría Gorriti A, Alzuetá Istúriz N, García González P, Sanz Álvarez L

Servicio de Asesoría e Información del Medicamento. Subdirección de Farmacia y Prestaciones. Servicio Navarro de Salud - Osasunbidea. Pamplona (España)

Fecha de recepción: 05/05/2022 - Fecha de aceptación: 01/06/2022

RESUMEN

La polimedición se relaciona con la aparición problemas relacionados con medicamentos como son las interacciones farmacológicas. Presentamos el caso de un paciente polimedicado

en tratamiento con azatioprina y alopurinol, entre otros. Tras la revisión del tratamiento por el farmacéutico, se consiguió prevenir una interacción clínicamente relevante que podría haber dado lugar a reacciones adversas importantes.

Palabras clave: **Azatioprina, interacción, alopurinol.**

Azathioprine-allopurinol: an interaction to consider

SUMMARY

Polypharmacy is associated with drug-related problems such as drug interactions.

We present the case of a polymedicated patient in treatment with azathioprine and allopurinol, among others. After the

medication list review by the clinical pharmacist, a clinically relevant interaction was detected. The pharmacist intervention prevented the interaction that could have led to important adverse reactions.

Key words: **Azathioprine, allopurinol, interaction.**

INTRODUCCIÓN

La revisión de la medicación consiste en una evaluación rigurosa del régimen terapéutico del paciente para aumentar los beneficios en salud y minimizar los problemas relacionados con los medicamentos¹. Estos riesgos se ven incrementados al aumentar el número de medicamentos que toma un paciente y, de hecho, la polimedición es uno de los factores más frecuentemente relacionados con la aparición de acontecimientos adversos y problemas relacionados con la medicación² como son las interacciones farmacológicas. La labor del farmacéutico en este sentido cobra especial relevancia ya que contribuye al uso racional y seguro de los medicamentos.

Se presenta el caso de un paciente polimedicado en el que tras intervención del farmacéutico se consigue evitar una interacción farmacológica grave entre alopurinol y azatioprina.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente varón de 61 años de edad entre cuyos antecedentes destacan: obesidad grado 2, insuficiencia cardiaca, anemia ferropénica, fibrilación auricular, cardiopatía mixta (hipertrofica/valvular/coronaria), insomnio, asma y artritis/vasculitis sistémica, con afectación pulmonar. Además, sufrió un síndrome coronario agudo sin elevación del

segmento ST (SCASEST) en 2017. En 2020 fue sometido a cateterismo cardiaco con reestenosis y trombosis intrastent y realización de angioplastia con colocación de stent farmacológico.

Se trata de un paciente polimedicado, en tratamiento con los fármacos incluidos en la tabla 1.

La tensión arterial se encontraba controlada y en la analítica destacaba hiperuricemia de 11,3 mg/dL (rango: 3,5-7,2 mg/dL), hipopotasemia (3,3 mmol/L; rango 3,5-5 mmol/L), plaquetopenia ($135 \times 10^9/L$) y aumento del péptido natriurético cerebral (BNP) (201 pg/mL), resto sin alteraciones relevantes.

Tras objetivarse la hiperuricemia, se decidió iniciar tratamiento con alopurinol 100 mg cada 24 horas.

Al tratarse de un paciente pluripatológico y polimedicado, incluido en la estrategia de atención a pacientes crónicos de la Comunidad Autónoma, su tratamiento debe ser revisado por un farmacéutico previamente a que el paciente acuda a la consulta de la Unidad del Crónico.

DISCUSIÓN Y APORTACIÓN FARMACÉUTICA

La farmacéutica realizó una revisión exhaustiva del tratamiento con el fin de optimizar la farmacoterapia siguiendo el algoritmo de tratamiento de SEFAP³.

Tabla 1. Tratamiento del paciente en el momento de la revisión

Fecha de inicio	Medicamento	Posología
2015	Metamizol 575 mg cápsulas	1-1-1
2017	Clopidogrel 75 mg comprimidos	0-1-0
2017	Azatioprina 50 mg comprimidos	0-0-1
2020	Pantoprazol 40 mg comprimidos	1-0-0
2020	Verapamilo 240 mg comprimidos de liberación prolongada	1-0-1
2020	Atorvastatina 80 mg comprimidos	0-0-1
2020	Alprazolam 0,25 mg comprimidos	0-0-1
2020	Formoterol/beclometasona 100/6 mcg/pulsación	2-2-2
2021	Dabigatrán 150 mg cápsulas	2-0-0
2021	Furosemida 40 mg comprimidos	1-0-1
2021	Lorazepam 1 mg comprimidos	0-0-5
2022	Espironolactona 50 mg comprimidos	1-0-0

1er problema: Interacciones farmacológicas

En esta revisión se identificó una interacción clínicamente relevante entre azatioprina y alopurinol, este último recientemente iniciado (en el mes previo a la revisión). Dicha interacción se produce porque el alopurinol inhibe el metabolismo de la azatioprina al bloquear la actividad de la xantina-oxidasa. Este mecanismo hace necesario que, de mantener el tratamiento con alopurinol, se deba disminuir la dosis de azatioprina a la cuarta parte de la dosis de la que se parte y deba monitorizarse estrechamente⁴. Las consecuencias de no disminuir la dosis de azatioprina están relacionadas con depresión de la médula ósea que es dosis-dependiente y que habitualmente se manifiesta con leucopenia, aunque también puede aparecer anemia o trombocitopenia y, más excepcionalmente, agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica⁵. En el caso de este paciente, la trombocitopenia que presentaba de manera crónica se vio agravada al iniciar el tratamiento con alopurinol. El recuento de plaquetas se redujo de 135x10⁹/L a 52x10⁹/L un mes después de iniciar el tratamiento con alopurinol. No se objetivó leucopenia ni anemia en los controles analíticos posteriores.

Puesto que el tratamiento de la hiperuricemia asintomática no está justificado en hombres salvo que se superen los 13 mg/dL⁶, se propuso suspender el tratamiento con alopurinol para evitar problemas de seguridad y para que no se viese disminuida la efectividad de azatioprina en el tratamiento de la vasculitis.

Además, el uso de metamizol junto con azatioprina está desaconsejado porque se potencian los efectos mielosupresores, aumentando especialmente el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia⁷, por lo que se recomendó sustituir el metamizol por paracetamol.

Al tratarse de una sospecha de reacción adversa a un medicamento, este caso se ha notificado al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma.

Otra interacción potencial que podría producirse es la de atorvastatina y verapamilo ya que ambos son inhibidores del metabolismo. Así pues, es posible que se observen efectos aumentados o toxicidad por cualquiera de los dos. Se recomendó tenerlo en cuenta y monitorizar posibles signos de toxicidad. También se recomendó la disminución de la

dosis de atorvastatina a 40 mg, monitorizando evolución de los niveles de lípidos en sangre (últimos valores disponibles: LDL 66 mg/dL y colesterol total: 142 mg/dL), ya que las estatinas a dosis moderadas-bajas tienen un mejor perfil de seguridad, se toleran mejor y han demostrado reducir los resultados clínicos, incluida la mortalidad total.

2º problema: Polimedición

La pauta posológica de dabigatrán prescrito para fibrilación auricular no era correcta, ya que debe administrarse cada 12h, por lo que se propuso modificarla de 300 mg cada 24 horas por 150 mg cada 12 horas⁸.

Por otro lado, 20 días antes se había prescrito lorazepam a dosis de 5 mg, por lo que se advirtió de la elevada dosis de inicio y se recomendó modificarla. Además, el paciente tenía prescrito alprazolam, por lo que se recomendó valorar la necesidad del tratamiento con ambas benzodiazepinas e intentar deprescribir progresivamente una de ellas. En caso de mantener el tratamiento con alprazolam, se recomendó cambiar a comprimidos de 0,25 mg para evitar fraccionar los comprimidos⁹.

Por último, se revisó la adherencia a todos los tratamientos, estimada según los registros de dispensaciones en la oficina de farmacia, siendo adecuada.

Recomendaciones del farmacéutico

Tras la revisión farmacoterapéutica y la comunicación de la posible interacción a la médica responsable del paciente, se suspendió el tratamiento con alopurinol. La evolución de los niveles de urato ha sido satisfactoria, manteniéndose en la última analítica dentro del rango.

Asimismo, se sustituyó el tratamiento con metamizol por paracetamol 650 mg/8h con pauta "si precisa", con el fin de evitar la potenciación de la mielotoxicidad de azatioprina.

Además, se modificó la dosis de lorazepam a 1 mg y tras tres meses se suspendió el tratamiento con dicha benzodiazepina, manteniéndose únicamente el tratamiento con alprazolam.

También se modificó la pauta de dabigatrán, tal y como se recomendó, de 300 mg cada 24 horas a 150 mg cada 12 horas.

En resumen, el caso presentado es un ejemplo de trabajo multidisciplinar en el que, tras la intervención del farmacéutico, mediante la revisión del tratamiento se consiguió optimizar la farmacoterapia y prevenir interacciones medicamentosas que, de no haber sido detectadas, hubiesen supuesto un riesgo en la seguridad del paciente.

Conflicto de intereses: Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Medication Therapy Management Task Force. American Society of Consultant Pharmacist. Guidelines for medication Therapy Management Services long term care facilities. *Consult Pharm.* 2007;22:335-336.
2. Grupo de investigación en atención farmacéutica. Tercer consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm.* 2007;48:5-17.
3. Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP). Elementos básicos del abordaje de la medicación en el paciente crónico: información al paciente, conciliación, revisión y adherencia. 2012. Disponible en:

<https://www.sefap.org/wp-content/uploads/2020/03/Elementos-básicos-del-abordaje...completo.pdf>.

4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Imurel® 50 mg comprimidos. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/50043/FT_50043.html.
5. Allopurinol+azathioprine: aplasias médullaires. *Prescrire.* 2015;383;672. Disponible en: <https://www.prescrire.org/Fr/SummaryDetail.aspx?Issuelid=383>.
6. Grupo de Trabajo de la semFYC para el proyecto Recomendaciones «No hacer». Disponible en: <https://e-documentossemfyc.es/recomendaciones-no-hacer-2-a-parte/>.
7. Uptodate. Lexicomp®. Disponible en: https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-analyze.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Pradaxa® 50 mg comprimidos. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08442011/FT_08442011.html.
9. A guide to deprescribing Benzodiazepines. Primary health Tasmania. 2019. Disponible en: <https://www.primaryhealthtas.com.au/wp-content/uploads/2018/09/A-Guide-to-Deprescribing-Benzodiazepines-2019.pdf>.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-
NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.

