



Medicina de Familia SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



ORIGINAL

Intervención médico-farmacéutica sobre pacientes expuestos a la interacción azatioprina-alopurinol en la Comunidad de Madrid



J.M. Pinar Manzanet^{a,b,*}, J.M. Izquierdo Palomares^c, E. Prieto Utiel^c,
L. Escudero Crujera^c, M.E. Trillo Gallo^c, I. Santaolalla García^c,
A. Blázquez Valerón^c, B.M. Escudero Vilaplana^c, A.I. Villimar Rodríguez^c,
M. Cortijo Caballero^c, Á. Mataix Sanjuan^d y J.M. San Román Montero^e

^a Escuela Internacional de Doctorado, programa de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España

^b Centro de Salud Parque Oeste, Alcorcón, Madrid, España

^c Servicio de Farmacia, Gerencia Asistencial de Atención Primaria, Servicio Madrileño de Salud, Madrid, España

^d Sistemas de información Farmacia, Gerencia Asistencial de Atención Primaria, Servicio Madrileño de Salud, Madrid, España

^e Departamento de Especialidades Médicas y Salud Pública, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, España

Recibido el 11 de junio de 2024; aceptado el 9 de septiembre de 2024

Disponible en Internet el 10 de diciembre de 2024

PALABRAS CLAVE

Interacciones
farmacológicas;
Revisión de
medicación;
Azatioprina;
Alopurinol

Resumen

Objetivo: Evaluar el impacto de una estrategia de intervención médico-farmacéutica sobre pacientes expuestos a la interacción azatioprina-alopurinol (AZA-ALO) en la Comunidad de Madrid (CM).

Material/métodos: Estudio multicéntrico observacional retrospectivo. Se revisa la base de datos generada tras una intervención realizada en el contexto asistencial en el que los farmacéuticos de Atención Primaria (FAP) revisan el tratamiento de pacientes con riesgos de seguridad y, cuando existen incidencias, contactan (teléfono y/o mail) con sus médicos de familia (MF) para su posible resolución.

Población de estudio: Pacientes de la CM con historia clínica activa en Atención Primaria a los que les hayan sido dispensadas ambas medicaciones (AZA-ALO) en el periodo abril-junio de 2022 según datos de facturación de recetas del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Variable principal: supresión o ajuste de dosis de alguno de los dos fármacos.

Resultados: Se analizaron 49 pacientes. Edad media: 65,65 ± 11,67 años. Varones: 77,6%. Un total de 8.834 pacientes retiraron de las farmacias azatioprina (28.724 envases) y 89.297 retiraron alopurinol (141.188 envases), siendo así muy baja la prevalencia de pacientes en riesgo (< 1%).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmpm71@yahoo.es (J.M. Pinar Manzanet).

La prescripción fue modificada en 32 pacientes (65,31%; IC95%: 51,98-78,63%), suspendiéndose alopurinol en un 65,62% y, respecto a azatioprina, se redujo la dosis en un 18,75% y se suspendió en un 9,37%.

Se registraron alteraciones analíticas compatibles con efectos adversos por la interacción en 28 pacientes (57,1%; IC95%: 43,29-71%), destacando anemia (39,3%) y leucopenia/neutropenia (25%).

Conclusiones: La intervención coordinada entre farmacéuticos y médicos se mostró eficaz, consiguiendo modificar la prescripción en un importante porcentaje de pacientes, lo que redujo el riesgo de toxicidad.

© 2024 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Drug interactions;
Medication review;
Azathioprine;
Allopurinol

Medical-pharmaceutical intervention on patients exposed to azathioprine-allopurinol interaction in the Community of Madrid

Abstract

Objective: To evaluate the impact of a medical-pharmaceutical intervention strategy on patients exposed to azathioprine-allopurinol (AZA-ALO) interaction in the Community of Madrid (CM).

Material/methods: Multicentre retrospective observational study. We reviewed the database generated after an intervention carried out in the healthcare context in which Primary Care Pharmacists (PCP) review the treatment of patients with safety risks and, when there are incidents, they contact (by telephone and/or e-mail) their Family Physicians (FP) for possible resolution.

Study population: CM patients with an active clinical history in Primary Care who have been dispensed both medications (AZA-ALO) in the period April-June 2022 according to prescription billing data from the National Health System (NHS).

Main variable: suppression or dose adjustment of either of the two drugs.

Results: Forty-nine patients were analysed. Mean age: 65.65 ± 11.67 years. Males; 77.6%. 8,834 patients withdrew azathioprine (28,724 packs) and 89,297 withdrew allopurinol (141,188 packs) from pharmacies, with a very low prevalence of patients at risk (<1%).

The prescription was modified in 32 patients (65.31%-IC95%: 51.98%-78.63%), with allopurinol being discontinued in 65.62% and, with regard to azathioprine, the dose was reduced by 18.75% and discontinued in 9.37%.

Analytical alterations compatible with adverse effects due to the interaction were recorded in 28 patients (57.1%-IC95%: 43.29%-71%), including anaemia (39.3%) and leukopenia/neutropenia (25%).

Conclusions: Coordinated intervention between pharmacists and physicians was effective, resulting in prescription modification in a significant percentage of patients, which reduced the risk of toxicity.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El aumento progresivo en la esperanza de vida de la población de nuestro entorno ha provocado un incremento en la prevalencia de enfermedades crónicas^{1,2}, con el consiguiente aumento del número de fármacos empleados en sus tratamientos. Aunque la definición de polifarmacia más aceptada es el tratamiento crónico con 5 o más fármacos, los estudios manejan diversas definiciones y tipos de población, presentando prevalencias desde el 10 hasta incluso el 90% en determinadas poblaciones³. Un metaanálisis de 2022

estima la prevalencia de polifarmacia en mayores de 65 años en un 45% (IC95%: 37-54%)⁴.

Existen múltiples estudios que relacionan la polifarmacia con mayor riesgo de fragilidad y caídas en ancianos, menor adherencia terapéutica, efectos adversos de la medicación, interacciones medicamentosas y, especialmente, con aumento de hospitalizaciones y de prescripción inapropiada^{5,6}. Se estima que hasta un 8,5% de ingresos hospitalarios se deben a reacciones adversas medicamentosas, cifra que en población geriátrica puede superar el 20%, aunque un amplio porcentaje de dichos efectos adversos son evitables⁷. Las interacciones farmacológicas son un

buen ejemplo de efecto adverso prevenible. Hasta un 50,1% (IC95%: 46,1-54,1%) de pacientes entre 65 y 74 años presentan al menos una interacción farmacológica relevante en un estudio español de 2021⁸. Las consecuencias de estas interacciones pueden ser más graves con fármacos de estrecho margen terapéutico o en aquellos con efectos tóxicos del acúmulo de sus metabolitos, como en el caso de nuestro estudio.

La azatioprina y su metabolito 6-mercaptopurina se utilizan como inmunosupresores, solos o en combinación, con otros agentes (normalmente corticosteroides), en procesos en los que sea preciso modificar la respuesta inmunitaria, como son enfermedad inflamatoria intestinal de moderada a grave, esclerosis múltiple recurrente-remitente, formas graves de enfermedades inmunitarias tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, pénfigo vulgar, poliarteritis nodosa o púrpura trombocitopénica idiopática. Además, asociado a esteroides y/u otro agente inmunosupresor, está indicado en el aumento de la supervivencia de los trasplantes de órganos, tales como el riñón, el corazón, y el hígado; así como en la reducción de las necesidades de esteroides en receptores de trasplante renal⁹.

Todas estas indicaciones suponen una prescripción de origen hospitalario, en la gran mayoría de casos (Digestivo, Neurología, Reumatología, Dermatología...), que debe ser conocida y tenida en cuenta en otros ámbitos asistenciales para el manejo de estos pacientes, debido a los potenciales efectos adversos e interacciones farmacológicas que presenta este fármaco. Algunos estudios estiman en un 20%, aproximadamente, la proporción de pacientes que inician tratamiento con azatioprina que presentarán efectos adversos relacionados con niveles altos de sus metabolitos¹⁰.

Azatioprina es un «profármaco» que tras su absorción es transformada en su metabolito activo, 6-mercaptopurina, en el hígado y, posteriormente, pasa a metabolizarse a través de cuatro vías. En una de las principales, la enzima xantina-oxidasa la transforma en un metabolito inactivo, el 6-ácido tiourico¹¹.

Alopurinol es un fármaco de uso habitual en Atención Primaria en el tratamiento de la hiperuricemia, que inhibe la enzima xantina-oxidasa. Cuando se administran conjuntamente, se reduce el metabolismo de azatioprina, aumenta la concentración de su metabolito activo y el riesgo de sufrir efectos adversos.

En caso de ser necesario mantener el tratamiento con alopurinol, la dosis de azatioprina deberá disminuirse al 25% de la inicial y monitorizarse la respuesta hematológica incluso semanalmente al menos durante el primer mes, ya que, de no hacerse así, se provocará depresión de la médula ósea dosis-dependiente, que puede cursar con leucopenia, anemia, trombocitopenia y, con menos frecuencia, con agranulocitosis, pancitopenia y anemia aplásica^{9,12}.

La Gerencia de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid (CM) cuenta con farmacéuticos de atención primaria (FAP), en cuya práctica habitual se encuentra la identificación de pacientes con posibles problemas de seguridad en la medicación y realizar la revisión de sus tratamientos para mejorar la efectividad, seguridad y eficiencia de los mismos. Todo ello en coordinación y colaboración con profesionales sanitarios de los diferentes ámbitos asistenciales, y regulado por la Ley 13/2022, de 21 de diciembre, de Ordenación

y Atención Farmacéutica de la Comunidad de Madrid, en su artículo 35.

La aparición de la interacción entre azatioprina y alopurinol (AZA-ALO) en un paciente de nuestras consultas de Atención Primaria, comprometiendo incluso su vida, dio lugar a la identificación de todos los pacientes de la CM con dispensaciones de ambos fármacos y la posterior intervención de las FAP en colaboración con los médicos de familia (MF) de los pacientes afectados. La conciliación de la medicación es una de las tareas fundamentales de las FAP, especialmente en casos como el que nos ocupa, donde existen prescripciones desde distintos ámbitos, factor que incrementa el riesgo de aparición de interacciones¹³.

Este trabajo pretende evaluar el impacto de dicha intervención y analizar los datos obtenidos en la misma con los siguientes objetivos:

Objetivo principal

Evaluar el impacto de una estrategia de intervención farmacéutica sobre pacientes expuestos a la interacción AZA-ALO, medida como la supresión o ajuste de dosis de alguno de estos fármacos.

Objetivos secundarios

Determinar la prevalencia de pacientes en tratamiento concomitante con AZA-ALO en la CM.

Describir las manifestaciones de toxicidad de esta interacción, cuantificando los pacientes que las presentasen, además de la duración del tratamiento concomitante, ámbito de origen de la prescripción y su indicación.

Material y métodos

Diseño del estudio y criterios de selección

Se trata de un estudio multicéntrico observacional retrospectivo. Se explota la base de datos generada tras una intervención realizada en el contexto asistencial en el que las FAP revisaron el tratamiento de pacientes con prescripción concomitante AZA-ALO. Cuando se confirmaba la interacción, contactaban (por teléfono y/o mail) con sus MF para su posible resolución.

Siete FAP, una FAP de cada dirección asistencial en las que está organizada la Gerencia de Atención Primaria de la CM, participaron en el estudio, informando a los MF del riesgo de toxicidad y proporcionando las pautas oportunas para el ajuste en el tratamiento que permitiera adecuar la prescripción para evitar los efectos adversos. En el caso de producirse modificaciones en el tratamiento, el MF contactaba con el paciente para informarle de los cambios. Las FAP registraron los datos de los pacientes y de la intervención en una base de datos.

Ámbito: Servicio Madrileño de Salud, que da servicio a 6,6 millones de habitantes.

Población de estudio:

- Criterios de inclusión: pacientes de la CM con historia clínica activa en Atención Primaria a los que les hayan sido

dispensadas ambas medicaciones (AZA-ALO) en el periodo abril-junio de 2022 según datos de facturación de recetas del Sistema Nacional de Salud (SNS). La intervención se realizó en todos los pacientes de la población de estudio, independientemente de que presentaran o no efectos adversos.

- Criterios de exclusión: que el paciente hubiera fallecido o hubiera suspendido alguno de los fármacos antes de llevarse a cabo la revisión de su historia clínica.

Recogida de datos/variables analizadas

Se explotaron las bases de datos que fueron cumplimentadas por las FAP, alojadas en servidores de la red del SERMAS. A partir de las mismas se creó una base de datos anonimizada con las variables del estudio. Estas variables se seleccionaron tras una revisión bibliográfica y con las aportaciones de los investigadores implicados.

Se definió la variable principal de resultado como la modificación del tratamiento con azatioprina y/o alopurinol, entendida como supresión o ajuste de dosis de alguno de los fármacos, según las indicaciones de las FAP y comprobadas en historia clínica, una semana después de contactar la FAP correspondiente con el MF.

El resto de variables analizadas fueron edad, sexo, dosis pautada de azatioprina y alopurinol (en mg diarios), origen de las prescripciones (Atención Primaria u Hospitalaria y en este último caso, especialidad hospitalaria prescriptora), duración e indicación clínica de ambos tratamientos.

Se registraron las alteraciones analíticas que, según la bibliografía, pueden derivarse de los efectos de la interacción, también recogidas de la historia clínica y de la entrevista entre FAP y MF:

- Anemia
- Leucopenia/neutropenia
- Trombocitopenia
- Alteración transaminasas

Se recogieron también las manifestaciones clínicas consideradas posibles efectos adversos causados por la interacción, recogidas de la historia clínica y de la entrevista entre FAP y MF, clasificándose en:

- Digestivas (náuseas/vómitos)
- Cutáneas
- Mareos/síncope
- Infecciones frecuentes/atípicas
- Úlceras aftas boca/faringe
- Hematomas/sangrados
- Otras

En el análisis de los datos se realizó una descripción de la población de estudio obtenida mediante frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas y mediante medias/medianas, desviaciones estándar/rango intercuartil e intervalos de confianza para variables cuantitativas.

Para realizar el análisis se utilizó el programa SPSS v.26.

Consideraciones éticas

El estudio fue llevado a cabo cumpliendo los requisitos de la legislación española en materia de investigación biomédica, protección de datos y bioética. El estudio fue aprobado por la Comisión Central de Investigación de la Gerencia Asistencial de Atención Primaria de la CM y por el Comité de Ética del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (23/138).

Resultados

El número de pacientes identificados con dispensaciones de ambos fármacos, azatioprina y alopurinol, en el periodo abril-junio de 2022 fueron 66. Tras aplicar los criterios de exclusión, 49 fueron finalmente objeto de intervención por las FAP. Un resumen gráfico del estudio y sus resultados se muestra en la [figura 1](#).

Según la base de datos de facturación de recetas del SNS, en ese mismo periodo, 8.834 pacientes retiraron de las farmacias azatioprina (28.724 envases) y 89.297 pacientes retiraron alopurinol (141.188 envases). Con estos datos, la prevalencia de pacientes en riesgo de interacción por consumo concomitante de ambos fármacos es muy baja (< 1%) para los dos grupos.

La edad media de nuestra población de estudio fue de $65,65 \pm 11,67$ años (media/desviación estándar) con un claro predominio de pacientes varones (77,6%). La indicación inicial de azatioprina fue en todos los casos de origen hospitalario ([tabla 1](#)), siendo los diagnósticos que con más frecuencia se asociaron a su prescripción, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (32,7%; IC95%: 19,52-45,78%), miastenia gravis (26,5%) y hepatitis autoinmune (12,2%) ([fig. 2](#)).

La indicación de alopurinol se originó en consultas de Atención Primaria en un 63,3% de los casos (IC95%: 49,77-76,76%). Entre los servicios hospitalarios prescriptores de alopurinol, destacaron Nefrología (22,7% de prescripciones hospitalarias), Reumatología y Hemato/Oncología (ambas con un 16,7%) ([tabla 1](#)). La indicación clínica mayoritaria de alopurinol fue hiperuricemia/gota (83,67% de casos; IC95%: 73,32-94,02%).

La duración media de los tratamientos medida en días desde su inicio hasta la fecha del inicio de nuestro estudio fue de $2.052,33 \pm 1.846,84$ en el caso de azatioprina y de $2.388,75 \pm 1.887,47$ días en lo referente a alopurinol. La dispensación de ambos tratamientos coincidió en el tiempo una media de $1.377,85 \pm 1.341,42$ días.

La dosis diaria de azatioprina más frecuentemente empleada fue de 50 mg (49% de pacientes), seguida de 100 mg/día (28,6%). Solo en 3 casos se empleó una dosis de 25 mg diarios o inferior. En cuanto al alopurinol, un 75,5% de pacientes recibían una dosis de 100 mg diarios.

Tras la intervención de las FAP con los médicos de Atención Primaria se registró una modificación en el tratamiento de 32 pacientes (65,31%; IC95%: 51,98-78,63%), de los cuales en un 65,62% se suspendió alopurinol, se redujo la dosis de azatioprina en un 18,75% y se suspendió azatioprina en un 9,37% de los casos. En un 10,2% de los pacientes estudiados, el MF prefirió demorar la decisión de modificar el tratamiento hasta consultar con el especialista hospitalario.

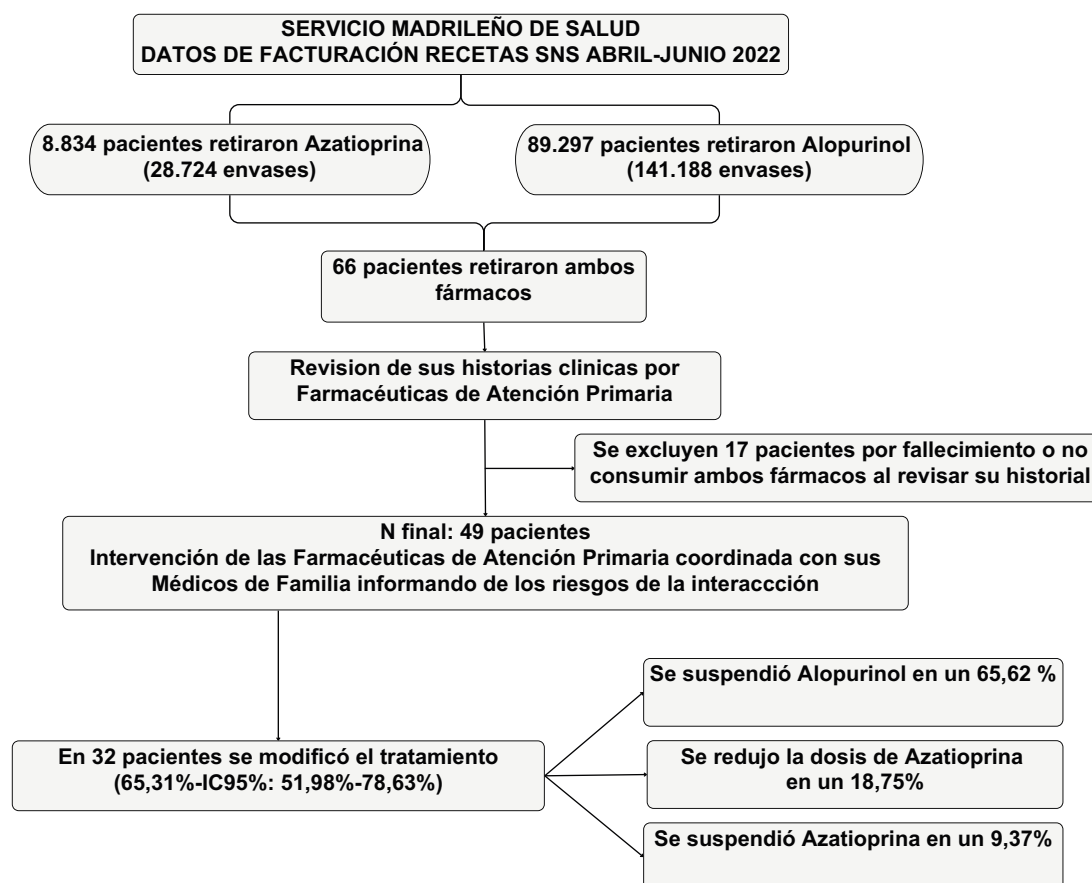


Figura 1 Resumen gráfico del estudio.

Tabla 1 Origen de las prescripciones farmacológicas con azatioprina y alopurinol

Azatioprina			Alopurinol		
Aparato Digestivo	N = 22	44,9%	Atención Primaria	N = 31	63,3%
Neurología	N = 14	28,6%	Nefrología	N = 4	8,2%
Reumatología	N = 5	10,2%	Reumatología	N = 3	6,1%
Oftalmología	N = 2	4,1%	Hematología/Oncología	N = 3	6,1%
Nefrología	N = 2	4,1%	Medicina Interna	N = 2	4,1%
Dermatología	N = 1	2%	Urología	N = 1	2%
Medicina Interna	N = 1	2%	Otros/sin datos	N = 5	10,2%
Neumología ^a	N = 1	2%			
Cardiología ^a	N = 1	2%			

^a Tratamiento postrasplante.

Entre los pacientes cuya prescripción de alopurinol procedía de Atención Primaria se produjo un mayor número de modificaciones de tratamiento: 74,2% (IC95%: 58,8-89,6%) vs. 50% (IC95%: 27,1-72,9%) en pacientes con prescripción procedente de Atención Hospitalaria, aunque sin alcanzar la significación estadística ($p=0,09$), probablemente debido al bajo número de sujetos en uno de los grupos comparados.

En un 57,1% (IC95%: 43,29-71%) se registraron alteraciones analíticas compatibles con efectos adversos generados por la interacción entre ambos fármacos. Las más frecuentes fueron la anemia en 11 pacientes (39,3% de casos) y leucopenia/neutropenia (7 pacientes, 25% de casos). Solo en 3 casos se detectaron alteraciones en las transaminasas (10,7%) y en 2, alteraciones plaquetarias (7,1%). En 4 pacientes (14,3%) coincidieron 2 de estas alteraciones, destacando la suma de anemia y leucopenia/neutropenia en 3 de ellos.

Se registraron también síntomas clínicos como posibles manifestaciones de la interacción, encontrándose referencia a síntomas cutáneos en un 33,3%, digestivos (náuseas, vómitos) en un 16,7% de casos y hematomas o sangrados también en un 16,7% de pacientes. No obstante, estos síntomas son bastante inespecíficos e incluso los fármacos estudiados pueden generarlos sin necesidad de existir interacción.

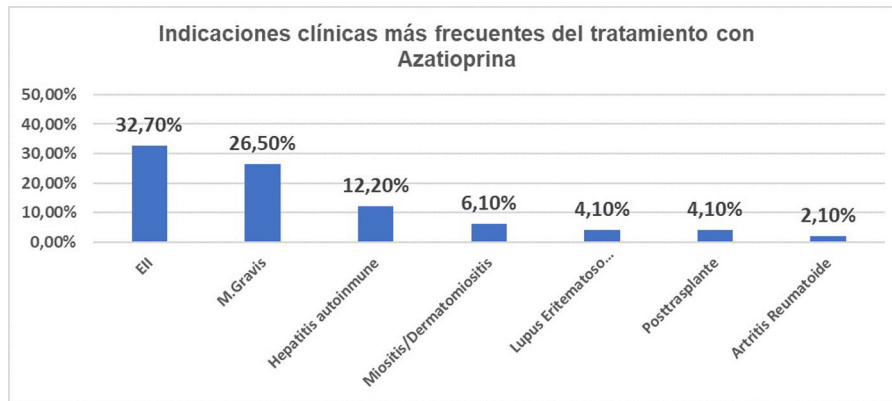


Figura 2 Indicaciones clínicas más frecuentes del tratamiento con azatioprina.

Discusión

Nuestro estudio aporta datos relevantes acerca de la eficacia de una intervención encaminada a reducir el riesgo de toxicidad en pacientes expuestos a la interacción entre azatioprina y alopurinol, además de proporcionar un perfil de estos pacientes y caracterizar las manifestaciones de la toxicidad de esta interacción.

Según un metaanálisis que analizaba la eficacia de intervenciones para mejorar la prescripción farmacológica en unidades de Atención Primaria (Zavala-González et al., 2017)¹⁴, aquellas en las que intervenían profesionales farmacéuticos se mostraban más eficaces que otras que solo se basaban en formación de los facultativos, aunque eran menos eficaces que los sistemas informáticos de ayuda a la prescripción.

Delgado-Silveira et al. llevaron a cabo un estudio en 2015 en que analizaban los resultados de una intervención farmacéutica sobre el tratamiento de pacientes ancianos institucionalizados u hospitalizados, tratando de reducir la prescripción potencialmente inadecuada y problemas relacionados con medicamentos. En dicho trabajo hasta un 69,9% de las recomendaciones de intervención fueron aceptadas por el equipo médico¹⁵. En un trabajo publicado en 2022 por Marín-Gorricho et al.¹⁶, se analizaba la eficacia de una intervención farmacéutica similar sobre pacientes polimedicados de un servicio de Geriátrica, siendo el porcentaje de aceptación de sus recomendaciones de un 53,6%, que alcanzaba el 65,1% en los casos de interacción farmacológica, cifra muy similar a la de nuestro trabajo (65,3%).

Nuestra intervención fue realizada contactando de modo directo con el MF del paciente y en colaboración con él, circunstancia que permitió explicar el riesgo existente con la combinación de fármacos estudiada y consensuar alternativas de actuación. Todo ello favorece una mayor aceptación de las indicaciones proporcionadas¹⁷⁻¹⁹, reduciendo riesgos por prescripciones inadecuadas.

La notable mejoría de la calidad de la prescripción mostrada por las revisiones de medicación por parte de las FAP ha llevado a la progresiva implantación de programas de integración de farmacéuticos en Atención Primaria en países de nuestro entorno, como Eslovenia²⁰, donde en 2018 se extendió este programa a todos sus centros de salud o Reino

Unido, donde algunas FAP dedican hasta el 70% de su jornada laboral a esas revisiones de medicación²¹.

Aunque en menor cuantía, existen también estudios en los que se demuestran algunos beneficios a nivel clínico de estas intervenciones, tales como el estudio POINT (Países Bajos, 2019)²² donde la tasa de hospitalizaciones relacionadas con la medicación fue menor en el grupo del farmacéutico integrado en el centro de salud que con la atención habitual por el farmacéutico de oficina de farmacia [RR 0,68 (IC95%: 0,57-0,82)] tras un año de intervención.

Respecto a la interacción concreta que nos ocupa, la primera referencia a los efectos adversos que podría generar la combinación de un fármaco inhibidor de la enzima xantina-oxidasa y una tiopurina data de 1963 y se atribuye a Gertrude Elion, quien describió la mielosupresión provocada por el acúmulo de tiopurina y la consiguiente pancitopenia²³. Estas alteraciones analíticas están presentes en nuestros pacientes y ampliamente documentadas en casos clínicos de la bibliografía²⁴⁻²⁶, aunque no hemos encontrado series de casos que permitan establecer datos de prevalencias. En algunos de los casos referidos los pacientes llegan a presentar un estado grave e incluso llegan a fallecer por el retraso en el diagnóstico y las consiguientes complicaciones (infecciosas, principalmente).

Ambos fármacos pueden combinarse con seguridad siempre que se produzca el ajuste de dosis ya descrito y, de hecho, se han empleado conjuntamente buscando sinergia en el tratamiento de algunos pacientes con EII²⁷. Sin embargo, solo 3 de nuestros pacientes tenían pauta una dosis de 25 mg/día o menor.

La prescripción de azatioprina procedió íntegramente del ámbito hospitalario, mientras que la de alopurinol se originó mayoritariamente (63,3%) en consultas de Atención Primaria. Este hecho nos hace plantearnos la necesidad de que los facultativos de ambos ámbitos cuenten con las herramientas apropiadas en consulta para poder acceder a información compartida sobre el historial de los pacientes, así como de sistemas de ayuda a la prescripción para identificar interacciones no demasiado conocidas como la que nos ocupa.

El ajuste de tratamiento realizado con mayor frecuencia por los MF tras la comunicación por parte de las FAP del riesgo existente fue la suspensión del tratamiento con alopurinol (65,62% de los cambios efectuados). Este dato nos debe hacer cuestionarnos si existe un adecuado cono-

cimiento de las indicaciones de tratamiento con alopurinol referente a la hiperuricemia/gota, causa más frecuente de inicio de este tratamiento, especialmente en Atención Primaria. Las últimas recomendaciones inciden en no iniciar tratamiento hipouricemiente en pacientes con hiperuricemia asintomática y comenzar en pacientes con ataques recurrentes (2 o más al año), tofos, erosiones óseas o litiasis renal. También sugieren un tratamiento precoz (tras el primer ataque) en enfermos con gota y con uratos > 8 mg/dL, inicio de la enfermedad antes de los 40 años y/o presencia de comorbilidades²⁸⁻³⁰.

Limitaciones

Nuestro estudio cuenta con las limitaciones conocidas de los estudios que emplean fuentes de información secundarias, ya que la falta de interacción directa con los sujetos investigados podría privarnos de obtener datos adicionales que podrían enriquecer nuestro estudio. Sin embargo, considerando que el objetivo final de este estudio es evitar la aparición de efectos adversos generados por la interacción y que la entrevista con sus MF puede proporcionarnos la mayoría de los datos necesarios en este estudio, la metodología empleada nos parece adecuada.

En la identificación de los pacientes, no se recogen aquellos que tuvieran la combinación de AZA-ALO en prescripciones ajenas al SNS. De cualquier modo, en nuestro ámbito puede esperarse que el número de pacientes en esta situación sea escaso.

Por otra parte, el consultar datos de dispensación en farmacia constituye una fortaleza del estudio, ya que supone una mejor aproximación al consumo real que la mera existencia de la prescripción en el MUP (módulo único de prescripción).

Conclusiones

Las intervenciones farmacéuticas en colaboración con los médicos son eficaces para reducir problemas relacionados con la medicación y así evitar posibles efectos adversos. No obstante, es necesario seguir trabajando para mejorar la coordinación entre niveles asistenciales y proporcionar a los profesionales las herramientas adecuadas en consulta para poder prevenir desde su origen esas prescripciones inadecuadas, tales como las interacciones farmacológicas no demasiado conocidas, como la que hemos abordado en nuestro trabajo.

Financiación

El presente estudio no ha recibido financiación alguna.

Consideraciones éticas

El estudio fue llevado a cabo cumpliendo los requisitos de la legislación española en materia de investigación biomédica, protección de datos y bioética. El estudio fue aprobado por la Comisión Central de Investigación de la Gerencia Asistencial de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid y

por el Comité de Ética del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (23/138).

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores presenta conflicto de intereses en relación con este trabajo.

Agradecimientos

Los autores de este artículo deseamos expresar nuestro recuerdo y agradecimiento al Dr. Tomás Gómez Gascón quien colaboró activamente en el diseño y elaboración de este estudio hasta su fallecimiento.

Bibliografía

- Díaz JP, García AA, Aceituno Nieto P, Fariñas DR. Un perfil de las mayores en España 2020. *Inf Envejec en red* [Internet]. 2020;25:1-39. Disponible en: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos2020.pdf>.
- Cortés JB, Cuevas MM, Reguillo AC, de Oliveira MB, Martín MM, Fernández CS. Use of hospital care services by chronic patients according to their characteristics and risk levels by adjusted morbidity groups. *PLoS One*. 2022;17:1-15.
- Khezrian M, McNeil CJ, Murray AD, Myint PK. An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf*. 2020;11:1-10.
- Delara M, Murray L, Jafari B, Bahji A, Goodarzi Z, Kirkham J, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2022;22:1-12.
- Nicholson K, Liu W, Fitzpatrick D, Hardacre KA, Roberts S, Salerno J, et al. Prevalence of multimorbidity and polypharmacy among adults and older adults: a systematic review. *Lancet Heal Longev* [Internet]. 2024;5:e287-96, [http://dx.doi.org/10.1016/S2666-7568\(24\)00007-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2666-7568(24)00007-2).
- Davies LE, Spiers G, Kingston A, Todd A, Adamson J, Hanratty B. Adverse Outcomes of Polypharmacy in Older People: Systematic Review of Reviews. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2020;21:181-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2019.10.022>.
- Laroche ML, Gautier S, Polard E, Rabier MB, Chouchana L, Lebrun-Vignes B, et al. Incidence and preventability of hospital admissions for adverse drug reactions in France: A prospective observational study (IATROSTAT). *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89:390-400.
- Rogero-Blanco E, Del-Cura-González I, Aza-Pascual-Salcedo M, García de Blas González F, Terrón-Rodas C, Chimeno-Sánchez S, et al. Drug interactions detected by a computer-assisted prescription system in primary care patients in Spain: MULTIPAP study. *Eur J Gen Pract* [Internet]. 2021;27:90-6, <http://dx.doi.org/10.1080/13814788.2021.1917543>.
- 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.
- Bayoumy AB, Simsek M, Seinen ML, Mulder CJJ, Ansari A, Peters GJ, et al. The continuous rediscovery and the benefit-risk ratio of thioguanine, a comprehensive review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2020;16:111-23, <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2020.1719996>.
- Wilson L, Tuson S, Yang L, Loomes D. Real-World Use of Azathioprine Metabolites Changes Clinical Management of Inflammatory Bowel Disease. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2021;4:101-9.

12. Madrazo L, Jones E, Hsia CC. Azathioprine-induced severe anemia potentiated by the concurrent use of allopurinol. *Cmaj*. 2021;193:E94–7.
13. Canio W. Polypharmacy in Older Adults. *Clin Geriatr Med*. 2022;38:621–5.
14. Zavala-González MA, Cabrera-Pivaral CE, Orozco-Valerio M de J, Ramos-Herrera IM. Efectividad de las intervenciones para mejorar la prescripción de medicamentos en atención primaria. *Aten Primaria* [Internet]. 2017;49:13–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2016.02.006>.
15. Delgado-Silveira E, Fernández-Villalba EM, Freire MGM, Pérez MSA, Lagranja MPC, Martí JFP. The impact of Pharmacy Intervention on the treatment of elderly multi-pathological patients. *Farm Hosp*. 2015;39:192–202.
16. Marín-Gorricho R, Lozano C, Torres C, Ramalle-Gómara E, Hurtado-Gómez MF, Pérez-Zuazo R, et al. Impact of pharmaceutical care in polymedicated patients admitted to a geriatric ward. *An Sist Sanit Navar*. 2022;45:1–11.
17. Geurts MME, Talsma J, Brouwers JRB, de Gier JJ. Medication review and reconciliation with cooperation between pharmacist and general practitioner and the benefit for the patient: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74:16–33.
18. Herrero Domínguez-Berrueta MC, Muñoz-García M, Delgado-Silveira E, Martín-Aragón S, Gangoso Feroso A. Primary care pharmacist-led medication review in older adult patients in coordination with general practitioners: an observational retrospective cohorts study. *Explor Res Clin Soc Pharm* [Internet]. 2024;13:100390. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2667276623001713>.
19. Peral Bolaños C, Santaolalla García I, Gómez Valbuena I, Vega Ruiz L, Iglesias Carabias C, Martín Valero R, et al. Pharmacological intervention in the medication review of institutionalised elderly patients under polypharmacy. *Aten Primaria*. 2024;56:102959.
20. Stuhec M. Clinical pharmacist consultant in primary care settings in Slovenia focused on elderly patients on polypharmacy: successful national program from development to reimbursement. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2021;43:1722–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-021-01306-2>.
21. Bradley F, Seston E, Mannall C, Cutts C. Evolution of the general practice pharmacist's role in England: A longitudinal study. *Br J Gen Pract*. 2018;68:e727–34.
22. Sloeserwijn VM, Hazen ACM, Zwart DLM, Leendertse AJ, Polderwaard JM, de Bont AA, et al. Effects of non-dispensing pharmacists integrated in general practice on medication-related hospitalisations. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:2321–31.
23. McInnes GT, Lawson DHJH. Acute adverse reactions attributed to allopurinol in hospitalised patients. *Ann Rheum Dis*. 1981;40:245–9.
24. Feinman J, Rollins B, Contreras J, Parikh A. Pancytopenia caused by allopurinol and azathioprine interaction in a heart transplant patient: A case report. *Eur Hear J - Case Reports*. 2020;4:1–4.
25. Echeverría Gorriti A, Alzueta Istúriz N, García González P, Sanz Álvarez L. Azatioprina-alopurinol: una interacción a tener en cuenta. *Rev OFIL ILAPHAR* [Internet]. 2024;34:179–81. Disponible en: <https://www.ilaphar.org/azatioprina-alopurinol-una-interaccion-a-tener-en-cuenta/>.
26. Alhubaishi AA. Pancytopenia and septic infection caused by concurrent use of allopurinol and mercaptopurine: A case report illustrating the importance of clinical pharmacist consultation. *Am J Case Rep*. 2019;20:1245–7.
27. Turbayne AK, Sparrow MP. Low-Dose Azathioprine in Combination with Allopurinol: The Past, Present and Future of This Useful Duo. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2022;67:5382–91, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-022-07719-x>.
28. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:29–42.
29. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:879–95.
30. Pou MA, Martínez-Laguna D, Díaz-Torne C. Gout, beyond the joint: How should we treat it? *Semergen* [Internet]. 2024;50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2023.102176>.