



# SEGURIDAD: Nefritis túbulointersticial por medicamentos



Revisión de pacientes



### Índice

1. Nefritis tubulointersticial por medicamentos
2. Disminución de peso involuntaria como RAM
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos



**PASARELA CON FEDRA**  
Desde la DG de Inspección, Ordenación y Estrategia Sanitaria se ha impulsado el proyecto de notificación mediante una pasarela entre los **profesionales del Servicio Madrileño de Salud** y la base de farmacovigilancia FEDRA. Los equipos del Servicio Madrileño de Salud ya están trabajando para hacerlo una realidad en el ámbito hospitalario y en el de primaria.

### Nefritis tubulointersticial por medicamentos

# 1

Las nefropatías intersticiales engloban aquellas enfermedades que afectan de forma predominante al intersticio renal, aunque pueden estar implicados también glomerulos y vasos, y las células del túbulo renal siempre presentan anomalías histológicas y funcionales, por lo que algunos autores prefieren utilizar el término de nefropatías tubulointersticiales. Existen formas agudas y crónicas, con causas etiológicas y manifestaciones clínicas muy diferentes<sup>1</sup>.

La nefritis intersticial aguda (NIA) generalmente se asocia a deterioro agudo de la función renal y se caracteriza por la presencia de infiltrados inflamatorios (con predominio de linfocitos T en las debidas a medicamentos) y edema en el compartimento intersticial, junto con tubulitis y signos de degeneración tubular<sup>2</sup>. Se observa en el 0,5-5% de todas las biopsias renales, y hasta en el 27% de las realizadas en pacientes con insuficiencia renal aguda (IRA). Estos datos probablemente infraestimen su verdadera incidencia, porque en muchos pacientes con sospecha clínica no se realiza biopsia de confirmación sino tratamiento empírico (sobre todo pacientes de edad avanzada, en tratamiento antiagregante o anticoagulante...) y porque las formas más leves pueden pasar desapercibidas o atribuirse a otras causas de lesión renal<sup>1,2,3</sup>.

Diferentes estudios han mostrado un incremento progresivo de la incidencia de NIA en los últimos años, especialmente en pacientes ancianos, aunque se desconoce si este incremento corresponde a un incremento real de la patología, o a un cambio de criterios para la realización de biopsias renales<sup>1,2,3</sup>.

En cuanto a su etiología, según los estudios hasta el 85% de las nefritis intersticiales agudas podrían ser inducidas por medicamentos, seguidas por las relacionadas con infecciones (hasta el 15%), las asociadas a enfermedades sistémicas (autoinmunes, neoplásicas, metabólicas...) y con una fracción de causa idiopática<sup>1,2,3</sup>.

Aunque desde un punto de vista teórico potencialmente cualquier fármaco puede inducir el desarrollo de una NIA, los grupos que más frecuentemente se han implicado son los antibióticos, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y más recientemente los inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI o immune checkpoint inhibitors), aunque en muchos casos, especialmente en pacientes polimedcados, es difícil determinar cuál ha sido el agente causal<sup>1,2,3,4</sup>.

Se considera que el mecanismo de producción sería un tipo de hipersensibilidad retardada tipo IV, idiosincrática, mediada por células T. Suele desarrollarse en un plazo de entre 7-10 días tras la exposición al fármaco causante, pero puede producirse tras exposiciones mucho más largas, por ejemplo, en el caso de los IBP y AINE<sup>1,2,3</sup>.

Las manifestaciones clínicas son muy variables y frecuentemente leves e inespecíficas, lo que dificulta el diagnóstico, que se basa en un alto índice de sospecha y solo puede ser confirmado mediante biopsia. Solo un 10% de los casos formará parte de un síndrome de DRESS clásico y suelen relacionarse con NIA debida a antibióticos o alopurinol<sup>1,2,3</sup>. A nivel renal cursa

Reacción Adversa ante un número de fármacos cada vez mayor , caracterizada por un deterioro abrupto de la función renal acompañado por la expresión de defectos tubulares

Información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano

ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es>

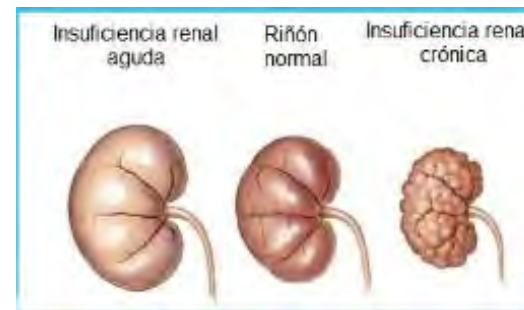
Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidad.madrid.org/>

<https://seguridadmedicamento.sanidad.madrid.org/>

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Cañero, Amparo Gil López-Oltra, Carmen Talavera Ruiz





## Nefritis intersticial aguda (NIA)

Asociado a deterioro agudo de la función renal

Caracterizado por :

- Presencia de infiltrados inflamatorios
- Edema en el compartimento intersticial junta con tubulitis y signos de degeneración tubular
- Manifestaciones clínicas variables y frecuentemente leves e inespecíficas. Diagnóstico de confirmación por biopsia.
- Orientación diagnóstica:
  - \* Presencia de acidosis metabólica hiperkalémica e hiperclorémica no acorde con el grado de IR.
  - \* Presencia de proteinuria de origen tubular en rango no nefrótico (90% de los casos)
  - \* Presencia en análisis de orina de piuria (2/3 de casos), leucocituria, hematuria y glucosuria.

**Cursa con  
fracaso renal  
agudo no  
oligúrico**

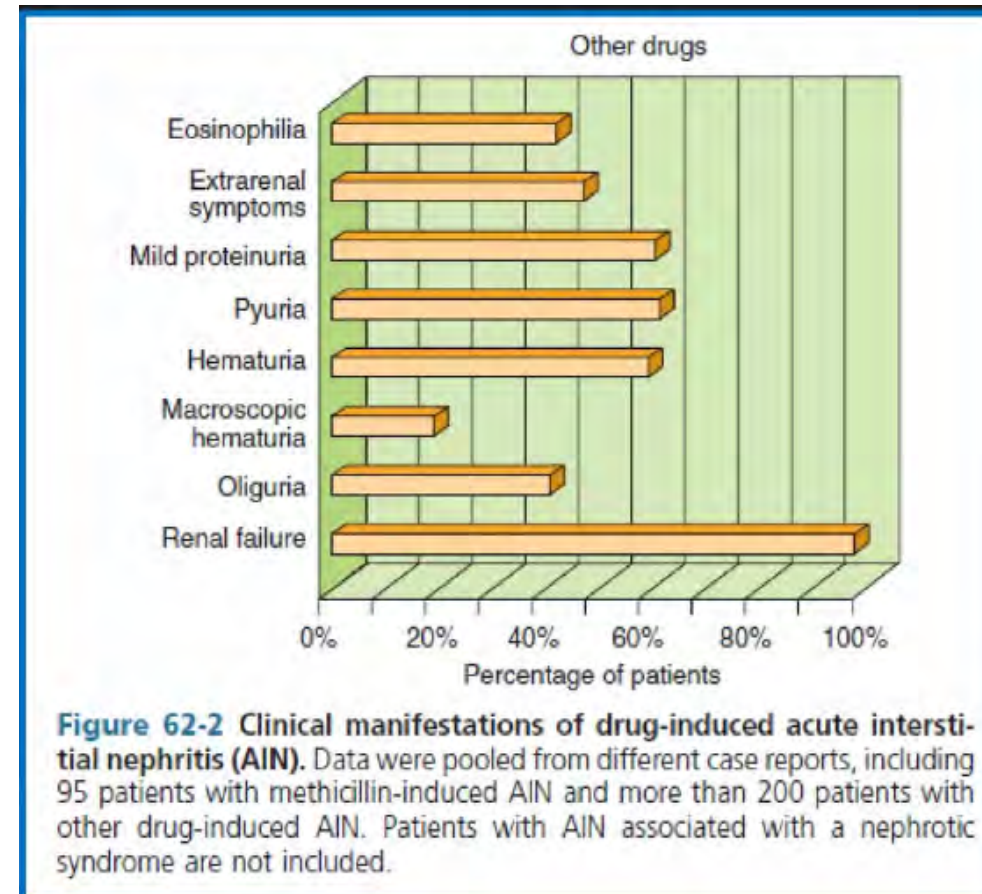




## Nefritis intersticial aguda (NIA): Manifestaciones clínicas

Fracaso renal agudo	100%
Fracaso renal agudo que requiere diálisis	40%
Artralgias	45%
Fiebre	36%
Rash cutáneo	22%
Eosinofilia	35%
Fiebre, rash y eosinofilia	10%
Microhematuria	67%
Macrohematuria	5%
Leucocituria	82%
Proteinuria no nefrótica	93%
Proteinuria nefrótica	2,5%
Síndrome nefrótico completo	0,8%

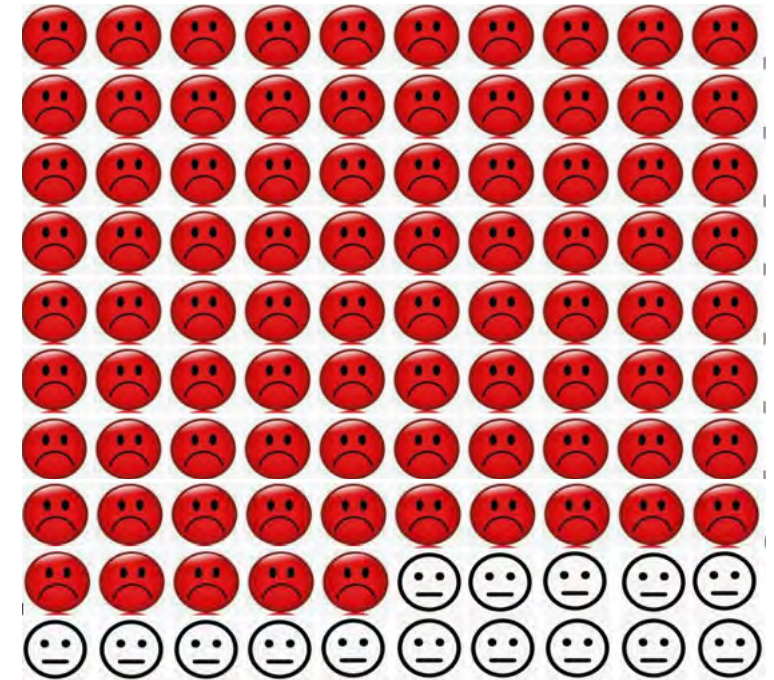
Nefropatía túbulo intersticial aguda





## Nefritis intersticial aguda (NIA)

**85** de cada  
**100**  
**inducidas por**  
**medicamentos**





## Fármacos implicados en el desarrollo de NIA

- Potencialmente inducida por cualquier fármaco
- Grupos implicados con más frecuencia:

**Antibióticos**

**IBP**

**AINE**

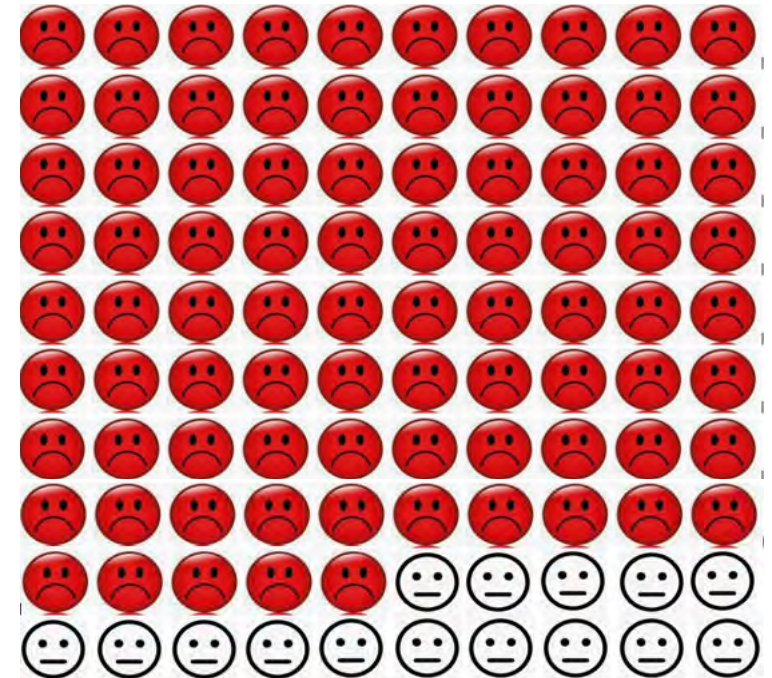
- En polimedicados resulta difícil determinar cuál es el agente causal



## Nefritis intersticial aguda (NIA) por medicamentos

**Suspender** lo antes posible el medicamento probable si sospecha de origen farmacológico.

Iniciar precozmente tratamiento con **corticoides** en caso de NO mejoría en 5 – 7 días.

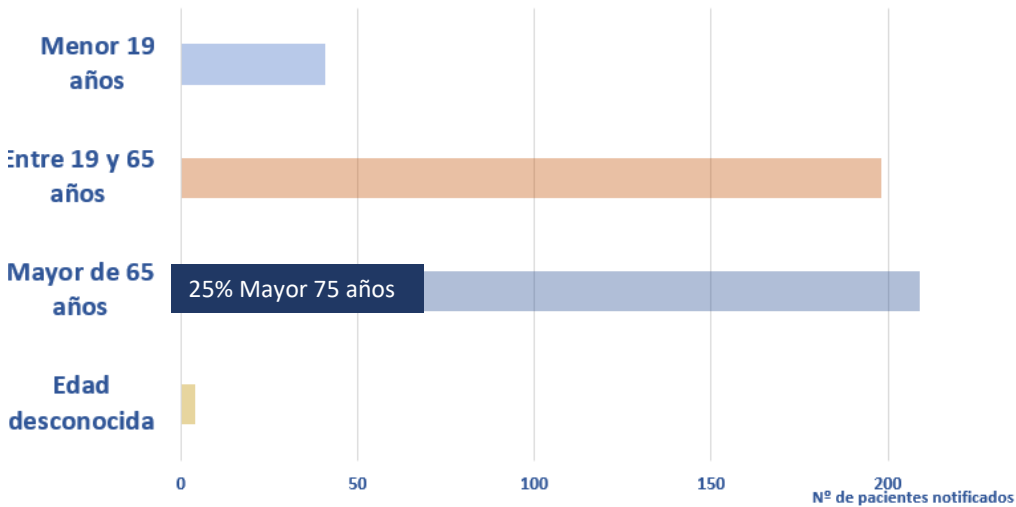






# Notificaciones en FEDRA

Edad de los pacientes notificados:Nefritis tubulointersticial



**97 casos** de cada 100 de considerados graves

**65 casos** de cada 100 precisaron ingreso hospitalario

**16 casos** de cada 100 corría riesgo la vida del paciente

**2 casos** de cada 100 desenlace mortal

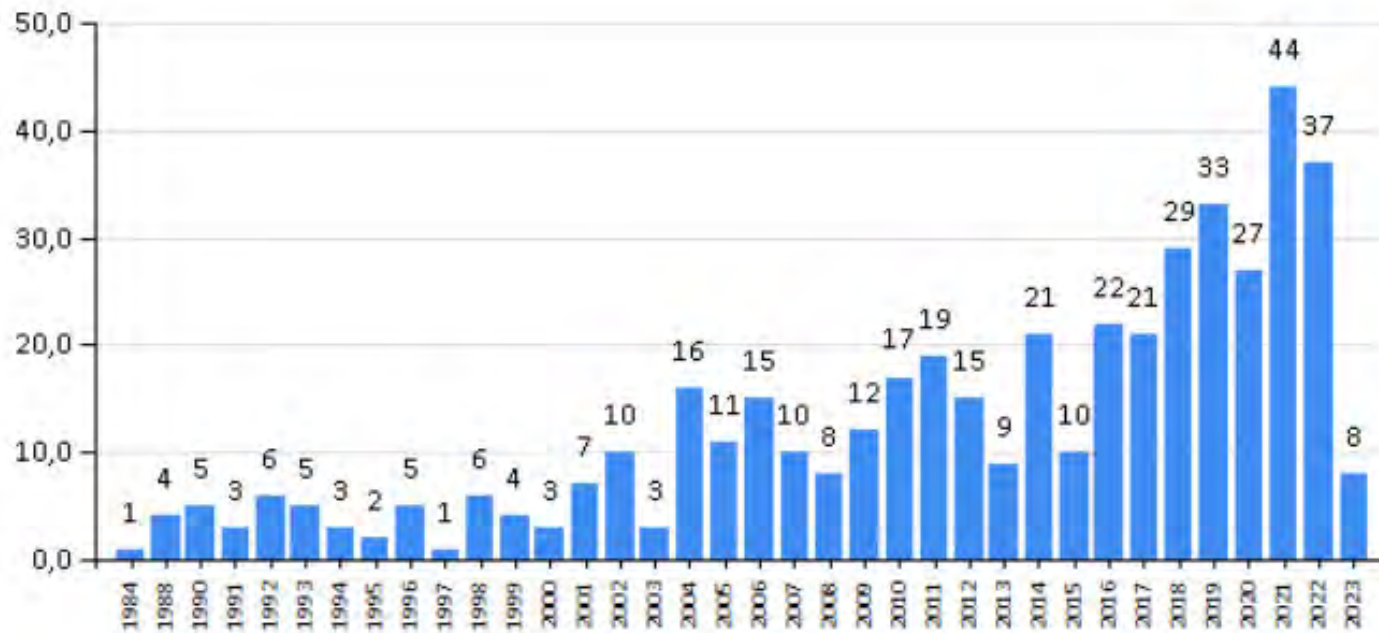


Base de datos FEDRA hasta 28/02/2023





## Evolución del nº de casos de NTI notificados espontáneamente (FEDRA)



**Incremento  
progresivo  
del nº de  
notificaciones**



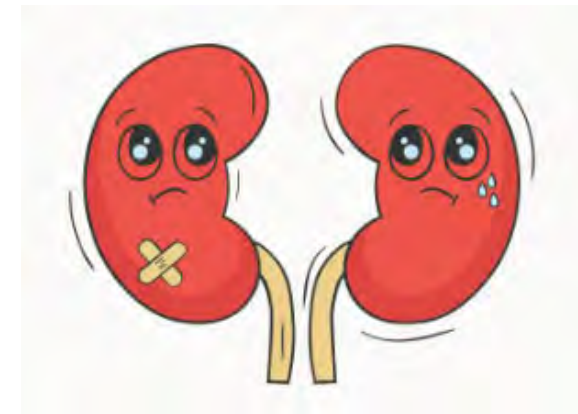
## Principios activos con desproporción de notificación de NTI

PRINCIPIOS ACTIVOS		
CEFEPIMA	DICLOFENACO	METAMIZOL
DAPTOMICINA	IBUPROFENO	SULFAMETOXAZOL
BENCILPENICILINA	OMEPRAZOL	TRIMETOPRIMA
LANSOPRAZOL	CIPROFLOXACINO	VANCOMICINA
AMPICILINA	AMOXICILINA	PANTOPRAZOL
MEROPENEM	PEMBROLIZUMAB	PROPIFENAZONA
INDOMETACINA	MESALAZINA	CLAVULANICO ACIDO
LITIO	ACETILSALICILICO ACIDO	GENTAMICINA
FENITOINA	RIFAMPICINA	TAZOBACTAM
MICOFENOLICO	ALOPURINOL	CAFEINA
TENOFOVIR	CLOXACILINA	CLOZAPINA
PIROXICAM	NIVOLUMAB	ATEZOLIZUMAB
FUROSEMIDA	PARACETAMOL	DIHIDROERGOTAMINA
ISONIAZIDA	DEXKETOPROFENO	RABEPRAZOL
TACROLIMUS	PIPERACILINA	



# CONCLUSIONES

- Una causa frecuente de IRA son las nefritis intersticiales agudas.
- Inducidas por medicamentos en un porcentaje muy elevado.
- Manifestaciones clínicas poco específicas: Importante la sospecha diagnóstica para identificarlas.
- Si se sospecha origen farmacológico: suspender lo antes posible el medicamento probable y notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia (aunque sea conocida la RAM al ser generalmente casos graves)
- Mayor interés en la notificación en caso de sospecha de medicamentos nuevos o desconocimiento de esa RAM



# Revisión pacientes riesgo nefritis

Portal de Farmacia. Menú Principi x

No es seguro apps.jaen.sas.junta-andalucia.es/PORTALFARMACIA/common/menu.a...

Junta de Andalucía  
Consejería de Salud y Consumo  
SERVICIO ANDALUZ DE SALUD

PORTAL FARMACIA

**PACIENTES PENDIENTES DE REVISAR**

+INFO. SIN REVISAR	DENOMINACIÓN DE LA REVISIÓN	FECHA DE LA REVISIÓN
1	PACIENTES A RIESGO DE TRASTORNO POR CONSUMO DE OPIOIDES	21/11/2023 11:58:50
20	PACIENTES DE 75 O MAS AÑOS CON ESTATINAS PREVENCIÓN PRIMARIA	14/12/2023 12:55:26
22	PACIENTES POLIMEDICADOS CON 10 O MÁS MEDICAMENTOS PRESCRITOS	14/12/2023 12:36:52
115	Revisión de pacientes. Medicamentos y riesgo de nefritis	17/01/2024 12:53:55

noticias

**MÓDULOS ASIGNADOS**

- Revisión de Pacientes
- Documentos de Interés
- Gestor Revisiones
- Gestor Descargas
- Administrar Noticias
- Configuración C.M, Indicadores...
- Gestor Usuarios
- Gestor Conocimiento
- FARMAPEX

**CUADRO MANDOS DIRECCIÓN**



Portal de Farmacia. Revisión de Pacientes. - Google Chrome

No es seguro apps.jaen.sas.junta-andalucia.es/portalfarmacia/profesionales/revisión.aspx?idRev=9689&rpt=REV

Imprimir Volver a Revisión de Pacientes Cerrar

## REVISIÓN DE PACIENTES. MEDICAMENTOS Y RIESGO DE NEFRITIS

### i Información sobre la Revisión

EL 85% de las nefropatías intersticiales agudas son inducidas por medicamentos.  
Cualquier medicamento puede inducir potencialmente una nefropatía pero los grupos con mayor implicación son antibióticos, IBP, AINEs

Se adjuntan pacientes mayores de 75 años con:

- IBP sin gastrolesivo
- Determinados AINEs (Indometacina, ibuprofeno, diclofenaco, dexketoprofeno) durante más de 30 días
- Metamizol durante más de 30 días
- Paracetamol 1G durante más de 30 días
- Furosemida a dosis superiores a 40mg/día
- Acetil salicílico a dosis inferiores de 300mg/día
- Alopurinol durante más de 12 meses

**Revisión publicada por: DISTRITO SEVILLA**

NUHSA	REVISIÓN DE	ESTADO	EDAD	FECHA REVISIÓN	REVISADO POR
AN	Paciente con 12 prescripciones, y 1 posible(s) problemas de prescripción - (Acetil salicílico)	Sin Revisar			-
AN	Paciente con 16 prescripciones, y 1 posible(s) problemas de prescripción - (Metamizol durante más de 30 días)	Sin Revisar			-
AN	Paciente con 4 prescripciones, y 2 posible(s) problemas de prescripción - (Paracetamol 1G durante más de 30 días, Acetil salicílico)	Sin Revisar			-
AN	Paciente con 14 prescripciones, y 1 posible(s) problemas de prescripción - (IBP sin gastrolesivo)	Sin Revisar			-
AN	Paciente con 4 prescripciones, y 2 posible(s) problemas de prescripción - (IBP sin gastrolesivo, Paracetamol 1G durante más de 30 días)	Sin Revisar			-



Imprimir



Volver al Listado



Cerrar

## REVISIÓN DE PACIENTES. MEDICAMENTOS Y RIESGO DE NEFRITIS

### DATOS DEL PACIENTE A REVISAR

Paciente:  
Fecha Nacimiento: **02/09/1941**  
Revisión de: **Paciente con 4 prescripciones, y 2 posible(s) problemas de prescripción**  
Información Adicional: **Paracetamol 1G durante más de 30 días, Acetil salicilico**

NUHSA: **AN**  
Edad: **- años**

### MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA

Estado de la Revisión: Sin Revisar

Observaciones:

Revisar

Copiar al Portapapeles





# Medicamentos que vamos a priorizar



UGC Farmacia Atención Primaria Sevilla  
Distrito A.P. Sevilla

## IBP en la prevención de gastropatías secundarias a fármacos

Como gastroprotectores, los IBP solo están indicados en ficha técnica para la prevención de la úlcera gastroduodenal inducida por AINE en pacientes de riesgo, y en general, las recomendaciones sobre gastroprotección sólo hacen referencia a AINE, AAS a dosis bajas y, en algunos casos, a antiagregantes. Sin embargo, existen otros fármacos potencialmente gastrolesivos y los IBP podrían ser beneficiosos para prevenir sus complicaciones gastrointestinales. Debido a que la incidencia de estas complicaciones varía según el riesgo basal de los pacientes, se debe realizar una valoración individual antes de indicar la profilaxis con IBP.

	Antecedentes HDA o úlcera péptica	No asociados a otros fármacos gastrolesivos		Asociados a otros fármacos gastrolesivos	
		< 65 años	>65 años	< 65 años	>65 años
AINE agudo (7 – 30 días)	SI	NO	SI	SI	
AINE crónico (>30 días)	SI	NO	SI	SI	
Otros analgésicos (paracetamol, tramadol)	No	NO		NO	
Antiagregantes	SI	NO	SI con AAS(*) NO con clopidogrel(**)	SI (incluida doble antiagregación)	
Anticoagulantes	SI	NO	Individualizar*	SI	
Corticoides	Individualizar(*)	NO		SI	
Antidepresivos ISRS	Individualizar(*)	NO	NO (*)	SI	
Polimedición (excluidos medicamentos anteriores)	NO	NO		NO	

\* No hay evidencia clara ni unanimidad en las recomendaciones de los distintos autores.  
\*\* No hay unanimidad en las recomendaciones. El uso de IBP podría reducir la actividad antiagregante de clopidogrel lo que conllevaría un mayor riesgo de sufrir acontecimientos cardiovasculares de tipo aterotrombótico. Individualizar tratamiento.

¿Los IBP son fármacos seguros? En general, se considera que los IBP son fármacos seguros, aunque no están exentos de riesgos; en su utilización a largo plazo se ha descrito un aumento del riesgo de fracturas osteoporóticas, infecciones entéricas, neumonía, hipomagnesemia o déficit de hierro y vitamina B12, entre otros.

¿Cuál es el IBP de elección? No existen diferencias importantes en cuanto a eficacia y seguridad entre los diferentes IBP cuando se comparan a dosis equivalentes. Omeprazol (20 mg/24h) es el IBP con mayor experiencia de uso y menor coste; por ello es el fármaco más eficiente del grupo y el IBP de elección.

### FICHA TÉCNICA

#### NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Furosemda Natris 40 mg comprimidos EFG

#### COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 40 mg de furosemda.

#### Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 53 mg de lactosa monohidrato..

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos planos, redondos, blancos y ranurados en ambas caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales

#### 4. DATOS CLÍNICOS

##### 4.1. Indicaciones terapéuticas

- Edema asociado a insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática (ascitis) y enfermedad renal, incluyendo síndrome nefrótico (tiene prioridad el tratamiento de la enfermedad básica).
- Edemas subsiguientes a quemaduras.
- Hipertensión arterial leve y moderada.

##### 4.2. Posología y forma de administración

###### Posología

La dosis utilizada debe ser la dosis más baja que sea suficiente para producir el efecto deseado. Salvo expresa indicación facultativa, se recomienda el siguiente esquema de dosificación:

Adultos: iniciar el tratamiento con medio, uno o dos comprimidos diarios. La dosis de mantenimiento de medio a un comprimido al día y la dosis máxima estará en función de la respuesta diurética del paciente.

Lactantes y niños: la posología se reducirá en función del peso corporal. Se recomienda la administración diaria de 2 mg/kg de peso corporal, hasta un máximo de 40 mg por día de furosemda por vía oral.

###### Forma de administración

Se recomienda que furosemda sea administrado con el estómago vacío. Los comprimidos deben ser tragados sin masticar y con cantidades suficientes de líquido.

### Clinical Review & Education

#### JAMA | U.S. Preventive Services Task Force | RECOMMENDATION STATEMENT

### Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement

US Preventive Services Task Force

**IMPORTANCE** Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of mortality in the US, accounting for more than 1 in 4 deaths. Each year, an estimated 605 000 people in the US have a first myocardial infarction and an estimated 610 000 experience a first stroke.

**OBJECTIVE** To update its 2016 recommendation, the US Preventive Services Task Force (USPSTF) commissioned a systematic review on the effectiveness of aspirin to reduce the risk of CVD events (myocardial infarction and stroke), cardiovascular mortality, and all-cause mortality in persons without a history of CVD. The systematic review also investigated the effect of aspirin use on colorectal cancer (CRC) incidence and mortality in primary CVD prevention populations, as well as the harms (particularly bleeding) associated with aspirin use. The USPSTF also commissioned a microsimulation modeling study to assess the net balance of benefits and harms from aspirin use for primary prevention of CVD and CRC, stratified by age, sex, and CVD risk level.

**POPULATION** Adults 40 years or older without signs or symptoms of CVD or known CVD (including history of myocardial infarction or stroke) who are not at increased risk for bleeding (eg, no history of gastrointestinal ulcers, recent bleeding, other medical conditions, or use of medications that increase bleeding risk).

**EVIDENCE ASSESSMENT** The USPSTF concludes with moderate certainty that aspirin use for the primary prevention of CVD events in adults aged 40 to 59 years who have a 10% or greater 10-year CVD risk has a small net benefit. The USPSTF concludes with moderate certainty that initiating aspirin use for the primary prevention of CVD events in adults 60 years or older has no net benefit.

**RECOMMENDATION** The decision to initiate low-dose aspirin use for the primary prevention of CVD in adults aged 40 to 59 years who have a 10% or greater 10-year CVD risk should be an individual one. Evidence indicates that the net benefit of aspirin use in this group is small. Persons who are not at increased risk for bleeding and are willing to take low-dose aspirin daily are more likely to benefit. (C recommendation) The USPSTF recommends against initiating low-dose aspirin use for the primary prevention of CVD in adults 60 years or older. (D recommendation)

JAMA. 2022;327(16):1577-1584. doi:10.1001/jama.2022.4983

- Editorial page 1552
- Multimedia
- Related articles pages 1585 and 1598 and JAMA Patient Page page 1624
- Supplemental content
- Related articles at jamainternalmedicine.com, janetworkopen.com, and jancardiology.com

**Author/Group Information:** The US Preventive Services Task Force (USPSTF) members are listed at the end of this article.  
**Corresponding Author:** Karina W. Davidson, PhD, MASC, Feinberg Institutes for Medical Research, 130 E 59th St, Ste 14C, New York, NY 10012 (kdw@uspstf.net).

#### Summary of Recommendations

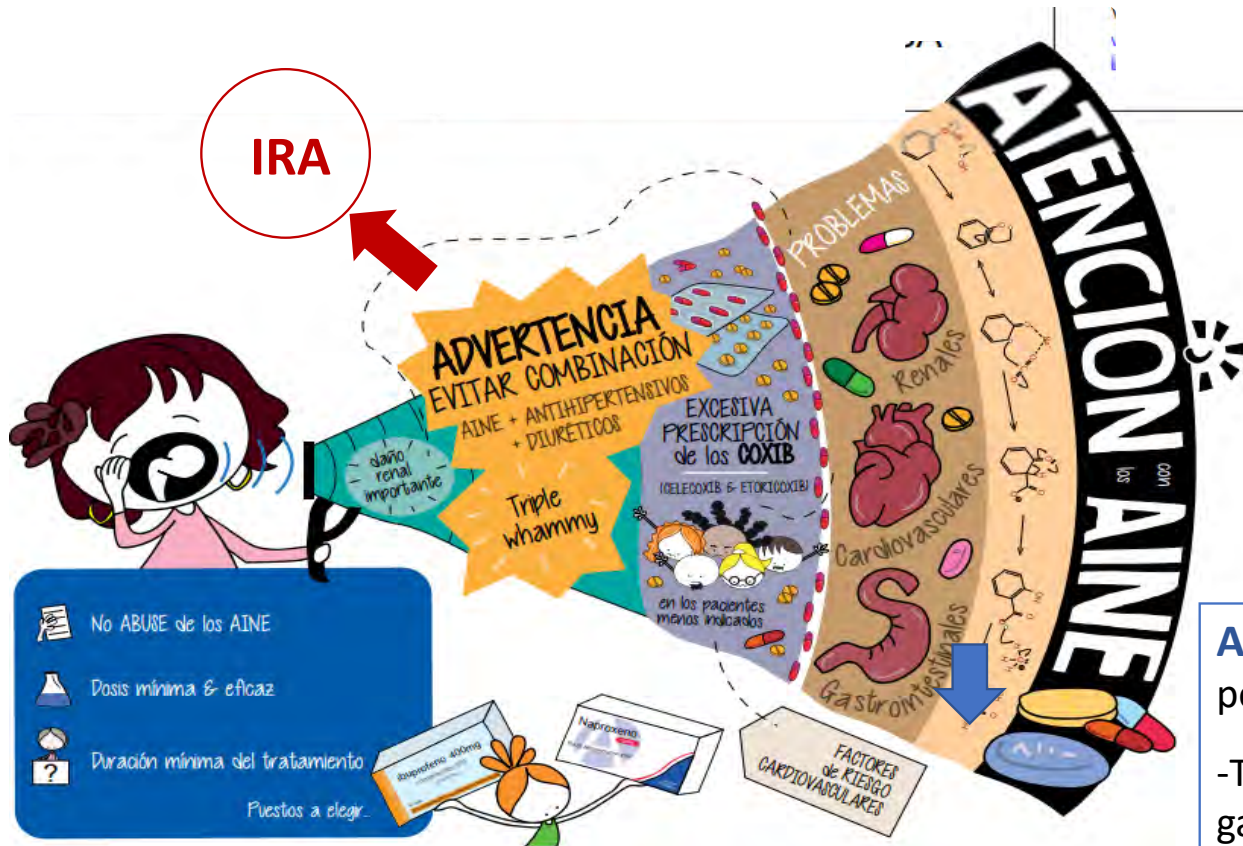
Adults aged 40 to 59 years with a 10% or greater 10-year CVD risk	The decision to initiate low-dose aspirin use for the primary prevention of CVD in adults aged 40 to 59 years who have a 10% or greater 10-year CVD risk should be an individual one. Evidence indicates that the net benefit of aspirin use in this group is small. Persons who are not at increased risk for bleeding and are willing to take low-dose aspirin daily are more likely to benefit.	C
Adults 60 years or older	The USPSTF recommends against initiating low-dose aspirin use for the primary prevention of CVD in adults 60 years or older.	D

USPSTF includes U.S. Preventive Services Task Force

# AINEs. Duración de tratamiento > 30 días

## RIESGOS:

- Cardiovascular : IAM, ictus, IC, FA...
- Gastrointestinal
- Renal
- Peor control HTA
- ↑ T arterial



**Acción propuesta (AEMPS):** Usar la **dosis menor** posible/**duración** tto. la más **corta** posible.

- Tener en cuenta los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal.
- Evaluación periódica.





# Medicamentos que vamos a priorizar

## PARACETAMOL 1 g VS PARACETAMOL 650 mg

En el Distrito Sevilla se dispensan más de medio millón de envases de paracetamol al año. Más del 80% son de paracetamol de 1g. Más del 70% de los pacientes mayores de 80 años tienen dispensaciones de paracetamol y de ellos casi todos son paracetamol de 1g.

### Posibles problemas relacionados con paracetamol

- El mayor problema relacionado con el uso de paracetamol es la **hepatotoxicidad**, el daño hepático se manifiesta por un aumento de las transaminasas.
- Otro problema poco frecuente pero muy grave son **reacciones cutáneas** como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática generalizada aguda.
- Con la dosis de 1 gramo se alcanza más fácilmente la dosis tóxica y potencialmente letal de paracetamol. De forma intencionada o sin saberlo, los pacientes pueden utilizar esta dosis de relojería que estamos poniendo en los botiquines de sus casas (hay envases de hasta 40 dosis de un gramo).

### Recomendaciones

- Limitar la dosis máxima por toma en adultos a un máximo de **650 mg**.
- Disminuir la dosis máxima diaria en adulto de 4000 mg a no más de 3250 mg.
- Se debe **evitar** la administración de dosis altas de paracetamol durante **periodos prolongados** de tiempo ya que se incrementa el riesgo de daño hepático.

### Referencias:

- Cuidado con el paracetamol de 1 gramo. Hemos leído. Junio 2009. <http://www.hemosleido.es/2009/06/02/%C2%A1%C2%A1-cuidado-con-el-paracetamol-de-1-gramo/>
- Primum non nocere. Paracetamol 1 gramo. Diciembre 2006. <https://rafabravo.blog/2006/12/28/paracetamol-de-un-gramo/>
- Ficha Técnica paracetamol. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Comunicado de la FDA y reacciones serias en la piel. Febrero 2016. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/comunicado-de-la-fda-sobre-la-seguridad-de-los-medicamentos-fda-advierte-que-el-medicamento>



AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

NOTA DE SEGURIDAD

## METAMIZOL Y RIESGO DE AGRANULOCITOSIS: la AEMPS mantiene las recomendaciones para prevenir el riesgo de agranulocitosis

Fecha de publicación: 01 de diciembre de 2023  
Categoría: medicamentos de uso humano, seguridad  
Referencia: MUH(FV), 09/2023

- La Agencia ha llevado a cabo una nueva revisión sobre la relación entre metamizol y el riesgo de agranulocitosis y ha concluido que **no existen nuevos hallazgos que cambien el perfil de seguridad**
- Se confirman las recomendaciones realizadas por la AEMPS en 2018 con el fin de **prevenir esta reacción adversa o minimizar sus consecuencias en caso de que aparezcan**

El principio activo metamizol es un analgésico y antipirético comercializado en España como medicamento sujeto a prescripción médica, desde hace más de 50 años, con diferentes nombres comerciales<sup>1</sup> (consultar [la ficha técnica de los medicamentos con metamizol](#)). La agranulocitosis es una reacción adversa conocida de este principio activo, descrita en su ficha técnica y prospecto. Aunque su frecuencia de aparición es muy baja, es una reacción grave que puede llegar a producir la muerte del paciente.

En el año 2018 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) revisó la situación de metamizol en España con motivo de la notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia de casos de agranulocitosis, particularmente en pacientes de origen británico procedentes de un mismo notificador. Tras su evaluación, se concluyó que el número de casos notificados en los últimos años se había incrementado paralelamente al aumento del consumo de este analgésico. Sin embargo, con los datos disponibles no era posible calcular la incidencia de agranulocitosis en pacientes expuestos a metamizol. A pesar de que se habían sugerido factores genéticos para explicar posibles diferencias de aparición de agranulocitosis entre poblaciones, no había datos que permitieran confirmar ni descartar un mayor riesgo en poblaciones con características étnicas diferentes.

La AEMPS publicó [una nota informativa](#) comunicando las conclusiones de la evaluación y emitiendo recomendaciones a los profesionales sanitarios sobre el uso de metamizol solo para tratamientos de corta duración, a la dosis mínima eficaz, y vigilando la aparición de sintomatología indicativa de agranulocitosis. Además, se recomendaba realizar controles hematológicos en tratamientos prolongados, evitar su uso en pacientes con

<sup>1</sup> Algi-Mabo, Metalgial, Nolotil, Metamizol EFG (monofármacos) y Buscapina Compositum (asociado a escopolamina).

A GUIDE TO  
**deprescribing**



## ALLOPURINOL

### KEY POINTS

Allopurinol is effective in reducing uric acid levels and gout recurrence. It reduces the development of tophi and risk of urate nephropathy.

Patients who remain hyperuricaemic have a higher risk of recurrent gout flares. The risk of recurrent gout is minimised if serum urate is maintained below 0.36mmol/L (<0.30mmol/L with tophi).

Gout may be associated with various precipitating factors (diuretic use, acute renal dysfunction, alcohol or dietary factors, acute dehydration). When these factors are improved, the need for treatment with allopurinol may be diminished.

Patients in clinical remission (no gout flare in ≥ 1 year) and without tophi, who have a low risk of relapse may be appropriate to consider for deprescribing of ULT.

Current guidelines recommend that when starting allopurinol the initial dose is based on renal function, while maintenance doses remain guided by serum urate levels.

deprescribing  
FOR BETTER HEALTH  
OUTCOMES

### CONTEXT

This guide considers the use of allopurinol as urate lowering therapy (ULT) to reduce relapses of acute gout, and it's complications.

### RECOMMENDED DEPREScribing STRATEGY

Determine key aspects of the patient gout history:

- Presence of factors that contributed to gout flare
- Whether the flare was less than or greater than 12 months previously
- Current serum urate level
- Dose of allopurinol

If the patient's gout flare was clearly due to precipitating factors such as acute renal failure, use of diuretics, dietary or alcohol indiscretion which have since been eliminated/minimised, reduction/cessation of allopurinol may be reasonable. If the patient's gout flare was more than 12 months previously and the serum urate is well in the normal range (<0.30mmol/L) then cessation of low dose (100mg or less) allopurinol may be reasonable (up to a 50% increase in uric acid may be expected). This would need to take into account tophi, history of flares, and renal impairment (lower doses likely to provide greater impact). These recommendations are summarised in Figure 1.

### BENEFIT VERSUS HARM

	Favours Continuing Medication	Favours Deprescribing Medication
<b>Main Benefits</b> Reduced risk of gout relapse	<b>Increased Benefit</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recent gouty arthritis</li> <li>Presence of tophi</li> <li>Maintaining serum urate levels below 0.36mmol/L (&lt;0.30mmol/L with tophi)</li> </ul>	<b>Decreased Benefits</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lower dose of allopurinol</li> <li>Low risk of gout relapse</li> </ul>
<b>Main Harms</b> Serious skin toxicity	<b>Reduced Harms</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Appropriate initial dose at commencement in the presence of renal dysfunction</li> <li>Reducing or ceasing other medication that increase uric acid</li> </ul>	<b>Increased Harms</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Presence of HLA-B*5801 allele</li> </ul>

**Esto no le pasa a mis  
pacientes.....  
Lleva muchos años  
tomándolo y no ha pasado  
nada**





PACIENTE: [REDACTED]	CÓDIGO APORTACIÓN	Página:
NUHSA: AN055 [REDACTED]	TSI002	1/1

NÚMERO PRESCRIPCIÓN	PRESCRIPCIONES / INSTRUCCIONES AL PACIENTE	POSOLOGÍA	TRATAMIENTO	
			FECHA INICIO	FECHA FIN
1IW02410	554107 LEVODOPA 100MG / CARBIDOPA 25MG, 100 COMPRIMIDOS - <b>VÍA ORAL</b>	1 COMPRIMIDO cada 6 Horas	30/03/2017	31/12/2020
2S245690	555446 ALENDRONICO ACIDO 70MG, 4 COMPRIMIDO SEMANAL	1 COMP. SEMANAL cada 7 Días	27/07/2017	06/03/2021
5G394781	569101 SAFINAMIDA 100MG, 30 COMPRIMIDOS - <b>VÍA ORAL</b>	1 COMPRIMIDO cada 24 Horas	16/03/2018	31/12/2020
BJRDHTLD	53936 METAMIZOL 575MG, 20 CAPSULAS	1 CAPSULA cada 12 Horas	27/07/2018	06/03/2021
BJRBHTLU	557673 PARACETAMOL 1G, 20 COMPRIMIDOS	1 COMPRIMIDO cada 12 Horas	27/07/2018	06/03/2021
BJRAHTLR	552332 PREDNISONA 5MG, 30 COMPRIMIDOS	1 COMPRIMIDO cada 12 Horas	27/07/2018	06/03/2021
BNTQDVIW	550581 FOLICO ACIDO 5MG, 28 COMPRIMIDOS	1 COMPRIMIDO cada 7 Días	11/06/2019	06/03/2021
BNTPDVIT	569164 METOTREXATO 2,50MG, 24 COMPRIMIDOS	3 COMPRIMIDO cada 7 Días	11/06/2019	06/03/2021
BPOHAZBF	571116 COLECALCIFEROL 25MILES UI, 4 CAPSULAS	1 CAPSULA cada 15 Días	12/11/2019	06/03/2021
BSCHGERN	551733 BISOPROLOL HEMIFUMARATO 5MG, 28 COMPRIMIDOS - <b>VÍA ORAL</b>	1 COMPRIMIDO cada 24 Horas	09/06/2020	06/12/2020
BSCGGERK	550293 METFORMINA 850MG, 50 COMPRIMIDOS - <b>VÍA ORAL</b>	1 COMPRIMIDO cada 24 Horas	09/06/2020	06/12/2020
BSCIGERQ	550071 OMEPRAZOL 20MG, 28 CAPSULAS - <b>VÍA ORAL</b>	1 CAPSULA cada 24 Horas	09/06/2020	07/10/2020
BSDSXIQJ	554254 LORAZEPAM 1MG, 50 COMPRIMIDOS - <b>VÍA ORAL</b>	1 COMPRIMIDO cada 12 Horas	12/06/2020	22/07/2020

## 22/06/2020: Informe de valoración farmacoterapéutica:

**Contraindicación X ( Lexicomp Drug Interactions.UpToDate)→evitar asociación. Metotrexato potencia la toxicidad de metamizol y viceversa. Incremento del riesgo de agranulocitosis.**

**Metotrexato:** Contraindicado con enfermedad ulcerosa activa (9-03-20) en consulta de Reumatología refiere hemorragia digestiva que requirió transfusión).

Si se relaciona la Neumopatía intersticial con posible toxicidad de metotrexato se recomienda suspensión del mismo.

Si se suspende metotrexato, suspender ácido fólico



**(Hematología y  
Hemoterapia (Clínica))  
(19/08/2021 20:38)**

**Evolución:**

Mujer de 82 años con AP de enfermedad de parkinson, DM, HTA y Artritis reumatoide en tto con prednisona 5mg/12h y metotrexate. Ingresa por cuadro de odinofagia, lesiones en mucosa oral y fiebre de un mes de evolucion. PCR 170\*. Ingres a nuestro cargo por sospecha de disfagia vs odinofagia. A la exploracion se objetiva mucositis intensa con lesiones necroticas en los labios. Se sealiza TAC de cuello sin lesiones. En analitica 18/08 se observa pancitopenia severa, no presente en analitica de urgencias (solo bicitopenia leve). En frotis se confirma agranulosis, probable relacion con metotrexate. Ha tenido rectorragia en contexto de trombopenia moderada. Solicitan valoracion por nuestra parte. Se ha suspendido metotrexate desde el ingreso, se mantiene metiprednisolona 20mg/d. Cobertura antimicrobiana con pip/taz, aciclovir y fluconazol Iniciado filgastrim 300mg SC/d desde ayer 18/8/21. Hoy mejoría de nivel de neutropenia 420 neutrófilos. Se ha transfundido 1 pool plaquetas hoy, pendiente de rectorragia. Valoro a la paciente. No refiere pérdida de peso. Ha tenido Sd febril intermitente (PCR elevada). No sudoración profusa. Tiene hemorroides, en ocasiones ha presentado sangrado por este motivo. Desde hace un mes refiere molestias en la deglución. Presenta hiporexia (en bq PT 5 y descenso de albúmina). Solicito ecografía de abdomen prefrente para valorar viscaromegalias. Solicito analítica con EPO, completo marcadores tumorales, serologías y autoinmunidad. Se recomienda transfusión de c/hematís dado la anemización de la paciente (en contexto de rectorragia). No datos de hemólisis.

**Pruebas Complementarias:**

Hemograma 19/8/21 Hb 7.4 VCM 87,8 fL leucocitos 1800 neutrófilos 420 plaquetas 41.000 BQ FG 83 LDH 192 sodio126 (se recomienda gasometría venosa y tratamiento de hiponatremia) potasio 4.7 Haptoglobina normal. Reticulocitos normales. Resto pendiente (B2M,etc)Coagulación:Tiempo de protrombina ¿Tiempo de protrombina (segundos) 14,1 s 10,0 - 14,5 ¿Tiempo de protrombina (porcentaje) \* 75 % 80 - 120 ¿Tiempo de protrombina normalizado (INR) 1,15 INR 0,80 - 1,20 Tiempo de tromboplastina parcial activada ¿Tiempo de tromboplastina parcial activada (segundos) 28,9 s 20,0 - 31,0 Tiempo de tromboplastina parcial activada (ratio) 1,13 ratio 0,80 - 1,20

**Juicio Clínico:**

Odinofagia secundaria a mucositis Pancitopenia severa probable relacion con metotrexato  
nemia niato por desizamiento





# Resumen Medicamentos que vamos a priorizar

Medicamento	Acción
IBP	Deprescribir si no es prevención secundaria o existe una patología que justifique su prescripción
Furosemida	Prescribir dosis de mantenimiento de un comprimido cada 24 horas, si no existe clínica que justifique posologías mayores
AAS	Deprescribir si es prevención primaria
AINEs	Valorar duración y dosis
Paracetamol 1 gramo	Prescribir dosis de 650 mg
Metamizol	Valorar duración de tratamiento y si es necesario prescribirlo por cortos periodos de tiempo o espaciar la posología
Alopurinol	Deprescribir si no ha experimentado un episodio de gota durante un tiempo $\geq 1$ año, no presenta tofo, ni factores predisponentes, está asintomático y con niveles de ácido úrico controlados (inferiores a 6,1 mg/dl).

