

ORIGINAL

Adecuación de la seguridad del metamizol y agranulocitosis



Cristina Garcia del Campo^a, Miguel Murcia Soler^b, Inocencia Martinez-Mir^c
y Vicente Palop Larrea^{d,*}

^a Traductora médica y jurídica, presidenta de la Asociación de Afectados por Fármacos (ADAF), Jávea, Alicante, España

^b Farmacéutico de Atención Primaria, Departamento de Salud de La Ribera, Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, Valencia, España

^c Técnica superior de Investigación, Dirección Gerencia Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Fundación IHGU, Valencia, España

^d Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, consulta de Fibromialgia, Unidad de Aparato Locomotor, Hospital de Denia, Alicante. Grupo de Fármacos de semFYC, Grupo de Investigación en Humanidades Histex, España

Recibido el 26 de junio de 2020; aceptado el 4 de enero de 2021

Disponible en Internet el 3 de abril de 2021

PALABRAS CLAVE

Metamizol;
Agranulocitosis;
Nota informativa;
Seguridad

Resumen

Objetivo: Analizar si la nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de 30 de octubre del 2018, sobre agranulocitosis y metamizol contiene la información precisa y necesaria para proteger a los pacientes de la aparición de esta reacción adversa (RA) y si la documentación oficial de los medicamentos con metamizol para médicos, farmacéuticos y población general está adaptada a las directrices de la AEMPS para disminuir el riesgo.

Emplazamiento y participantes: Nota informativa, búsqueda bibliográfica, información sobre los medicamentos con metamizol comercializados en España en la Agencia Europea del Medicamento, fichas técnicas, prospectos, base de datos de información sanitaria Bot PLUS y Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Notificación de 4 casos de agranulocitosis por metamizol posteriores a la fecha de la nota informativa.

Intervenciones y mediciones principales: Comparación de los puntos clave de la nota informativa y de los documentos oficiales sobre metamizol con la bibliografía. Descripción de 4 casos de agranulocitosis por metamizol y aplicación del algoritmo de causalidad y gravedad.

Resultados: La nota informativa presenta ausencias y dudas respecto a la bibliografía y al uso de metamizol en la práctica asistencial. Los documentos oficiales presentan faltas de actualización, indicaciones no aprobadas y dosis superiores a las recomendadas. La nota informativa no ha frenado la presentación de casos de agranulocitosis por metamizol.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vicentepaloplarrea@gmail.com (V. Palop Larrea).

Conclusiones: La nota informativa de la AEMPS es mejorable y es necesario actualizar los documentos oficiales de información sobre el metamizol para profesionales sanitarios y pacientes para disminuir el riesgo de agranulocitosis.

© 2021 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Metamizole;
Agranulocytosis;
Drug safety update;
Safety

Adequacy of the safety of metamizole and agranulocytosis

Abstract

Objective: To analyze whether the drug safety update issued by the Spanish Agency of Medicines and Healthcare Products (AEMPS), dated October 30, 2018, on agranulocytosis and metamizole contains accurate and necessary information to protect patients from the presentation of this adverse reaction (AR) and if the official documentation of medicines containing metamizole for doctors, pharmacists and the general population conforms to the guidelines of the AEMPS to reduce this risk.

Setting and participants: Drug safety update, bibliographic search, information at the European Medicines Agency on metamizole drugs marketed in Spain, technical datasheets, leaflets, Bot PLUS Health Information Database and Catalog of Pharmaceutical Specialties. Notification of 4 cases of agranulocytosis due to metamizole after the drug safety update was issued.

Main interventions and measurements: Comparison of the key points of the drug safety update and official documents on metamizole with the bibliography. Description of the 4 cases of agranulocytosis due to metamizole and application of the causality and severity algorithm.

Results: The drug safety update contains omissions and contradiction in respect to the bibliography and the actual use of metamizole in healthcare practice. The official documents show a lack of updating, unapproved indications and doses higher than those recommended. The drug safety update has not stopped the presentation of cases of agranulocytosis due to metamizole.

Conclusions: The AEMPS drug safety update can be improved and it is necessary to update the official information documents on metamizole for health professionals and patients in order to decrease the risk of agranulocytosis.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El metamizol (dipirona) es un derivado pirazolónico con efecto analgésico, antipirético y espasmolítico, comercializado en Alemania en el año 1922^{1,2}. Este fármaco, por su asociación con la agranulocitosis, fue retirado del mercado farmacéutico en 1965 en Australia, seguido de Dinamarca, Singapur, Jordania y Arabia Saudí. En Estados Unidos se retiró en 1977 y en Suecia en 1999¹. Sin embargo, sigue comercializado en países de América Central y del Sur, Europa, Asia y África^{3,4}. En la Unión Europea está comercializado en 20 países. En España se comercializó en los años 50 del siglo xx para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio o postraumático, de tipo cólico o de origen tumoral, y para la fiebre alta que no responda a otras medidas terapéuticas; actualmente, está comercializado solo o en combinación y es el analgésico no opioide más utilizado tras el paracetamol⁵⁻⁷.

Desde julio del 2013, los ciudadanos pueden comunicar sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) directamente al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV)⁸. En agosto del 2018, *The Sunday Times*⁹ se hacía eco de la agranulocitosis inducida por metamizol y de las consecuencias graves, incluso muertes, que afectaron a más de 100 turistas en España. Los británicos e irlandeses fueron señalados por su susceptibilidad aparentemente mayor que

los españoles. Los casos fueron recopilados y notificados al SEFV por una traductora médica y jurídica (TMJ), después de una llamada en las redes sociales. De las 115 notificaciones de sospechas de RAM relacionadas con metamizol ocurridas entre 2001 y 2018, 79 correspondían a agranulocitosis (46 mujeres) con una media de edad de 64,9 años y 10 tenían desenlace fatal; 72 casos eran británicos. Estas RAM motivaron la nota informativa (NI) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en octubre del 2018⁶, que recuerda que los medicamentos con metamizol están sujetos a prescripción médica y hace recomendaciones para disminuir el riesgo de agranulocitosis. Sin embargo, los casos de agranulocitosis por metamizol siguen ocurriendo en España. Lo que hace pensar que la información de esta NI, como otras, es insuficiente y no incluye referencias a muchos de los estudios publicados^{10,11}.

El objetivo de este trabajo es analizar si la NI de la AEMPS⁶ sobre agranulocitosis y metamizol contiene la información precisa y necesaria para proteger a los pacientes de la aparición de esta RAM y si la documentación de los medicamentos con metamizol disponibles para médicos, farmacéuticos y población general está adaptada a las directrices de la AEMPS que permita disminuir el riesgo de agranulocitosis o si, por lo contrario, quedan aspectos para optimizar su uso. En este sentido, presentamos 4 casos de agranulocitosis relacionados con metamizol tras publicarse esta NI.

Material y métodos

Diseño

Se trata de un estudio descriptivo comparativo. Analiza si la información de la NI de la AEMPS⁶ y los documentos oficiales para profesionales sanitarios y población general es concordante con la bibliografía. Se describen 4 casos de sospecha de agranulocitosis por metamizol tras la publicación de la NI. La Comisión de Investigación del Departamento Salud Dénia autorizó el estudio el 8 de junio del 2020.

Mediciones

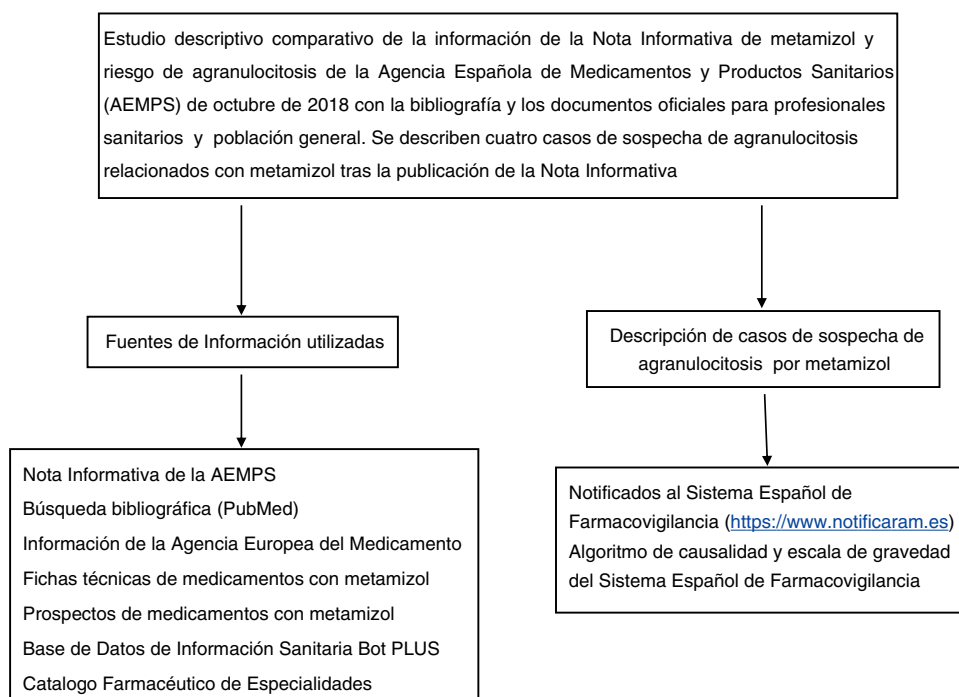
La búsqueda bibliográfica y la revisión de los documentos de los medicamentos que contienen metamizol se han actualizado el 18 de junio del 2020. Se han utilizado las fuentes de información siguientes:

- a. Para la evaluación de la NI:
 - MEDLINE. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica mediante PubMed empleando una combinación de términos MESH y en texto libre: «metamizole or dipyrone and agranulocytosis» con la restricción de humanos.
 - European Medicines Agency (EMA)⁵. Se han analizado las recomendaciones sobre metamizol.
- b. Para evaluar la documentación disponible para profesionales sanitarios y población general:
 - Ficha técnica. Información científica esencial del medicamento dirigida a los profesionales sanitarios¹².

Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html?multiple=metamizol>

- Base de datos de información sanitaria Bot PLUS (disponible en: <https://www.portalfarma.com/inicio/botplus20/Paginas/Bot-PLUS-2-0.aspx>) y Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del año 2019 (CEF)¹³. Información sobre los medicamentos de uso humano autorizados en España dirigida a profesionales farmacéuticos.
- Prospecto. Información similar a la ficha técnica, resumida y redactada de forma legible, dirigida al paciente¹². Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html?multiple=metamizol>

Los casos de sospechas de agranulocitosis por metamizol han sido notificados por la TMJ al SEFV a través de <https://www.notificaram.es>. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado. El grupo investigador evaluó los casos a partir de las historias clínicas de alta hospitalaria. Las variables estudiadas fueron: datos del paciente (edad, sexo, antecedentes patológicos, medicación concomitante); datos del medicamento implicado (nombre del principio activo, grupo terapéutico, indicación, dosis, vía y periodo de administración) y datos de la RAM (aparatos y sistemas afectados, inicio y final de la reacción, periodo de latencia, reexposición, retirada del fármaco sospechoso, respuesta a la retirada, exploraciones complementaria, conocimiento de la RAM y causas alternativas). La plausibilidad clínica entre el metamizol y la RAM se estableció mediante el algoritmo de causalidad del SEFV que distingue 5 categorías: improbable, condicional, posible, probable y definida^{14,15}. La gravedad se determinó según la escala del SEFV en leve, moderada, grave, mortal o no codificable¹⁶.



Esquema general del estudio.

Resultados

La búsqueda bibliográfica aportó 1.486 artículos; revisados título y resumen, se analizaron a texto completo 60 y se han seleccionado los más relevantes. En España, el metamizol está comercializado en 17 medicamentos como único principio activo y 2 en asociación¹³ (tabla 1).

La NI de la AEMPS⁶ presenta ausencias y dudas respecto a la bibliografía^{3,4,7,9,17-21} y al uso de metamizol en la práctica asistencial (tabla 2), entre otros: se prescribe para dolor crónico (pautas de larga duración), los controles hematológicos supondrían un elevado consumo de recursos, no incluye como factor de riesgo de agranulocitosis las alergias, la edad como factor de riesgo de agranulocitosis es confusa y la referencia a población flotante es ambigua (no incluye a población británica empadronada).

La información de la ficha técnica y el prospecto de estos medicamentos respecto a la NI y a la bibliografía (tabla 1) presenta particularidades a reseñar^{6,12}: no mencionan «no usar en pacientes si no es posible realizar controles», ningún prospecto deja claro que es medicamento sujeto a prescripción, las fichas técnicas y los prospectos de Metamizol Normon® y Buscapina Compositum® (Laboratorio Reig Jofré, S.A., St. Joan Despí, Barcelona, España) no incluyen la necesidad de receta médica y que es para uso a corto plazo, y ambos documentos de Metamizol Normon® no están actualizados.

La información del Bot PLUS (tabla 1) muestra, entre otros, que solo 5 fichas técnicas y prospectos están actualizados, las presentaciones de Algi-Mabo® (Mabo-Farma, S.A., Madrid, España) incluyen indicaciones no aprobadas y las de Buscapina Compositum® no mencionan «no usar en pacientes si no es posible realizar controles».

El CEF para metamizol recoge la información textual de la NI^{6,13}. Pero incluye indicaciones no aprobadas para todos los medicamentos, las presentaciones parenterales para Nolotil® (Boehringer Ingelheim España, S.A.) y Metamizol Normon® superan la dosis diaria máxima recomendada, para el metamizol en asociación la información no se adecua a la NI y la presentación parenteral supera la dosis diaria máxima recomendada⁵.

Estas 4 fuentes de información recomiendan la administración por «vía oral» para el tratamiento del dolor oncológico de todas las presentaciones parenterales y la dosis diaria máxima recomendada supera los 6.000 mg. Las presentaciones de Buscapina Compositum® indicadas para el dolor cólico biliar o renal mantienen las indicaciones de «tratamiento del dolor postoperatorio o postraumático moderado o intenso» y la dosis diaria máxima recomendada supera los 5.000 mg⁵.

Las características clínicas de los 4 pacientes con sospecha de agranulocitosis por metamizol comunicados se recogen en la tabla 3. Tres pacientes son mujeres. Dos son de nacionalidad británica, una irlandesa y una española. La media de edad \pm desviación estándar es de $44,5 \pm 21,3$ años. La indicación del metamizol en 3 pacientes fue fuera de indicación autorizada (*off-label*) y la duración del tratamiento superior a la recomendada en 3. Los 4 casos son graves y el grado de imputabilidad del metamizol como responsable de la RAM es probable.

Discusión

La NI sobre metamizol y riesgo de agranulocitosis de la AEMPS⁶, que pretendía mejorar la seguridad en el uso de este fármaco, tras el análisis de la documentación disponible y de la bibliografía, no contiene la información precisa y necesaria para proteger a los pacientes de la aparición de esta RAM (tabla 2). Además, las fuentes oficiales de información sobre metamizol para profesionales sanitarios y pacientes presentan deficiencias que facilitan la utilización inadecuada de este fármaco (tabla 1). La utilización de metamizol sigue incrementándose en España, lo que es bien conocido que se acompaña de un aumento de los casos de agranulocitosis^{4,7,19,22}.

Las inexactitudes del contenido de la NI (tabla 1) suscitan la continuidad de una práctica clínica que perpetúa la inseguridad de este fármaco, por:

- Falta de especificación de algunas recomendaciones. No incluye las indicaciones aprobadas, lo que facilita que se utilice para cualquier tipo de dolor, como sucede en otros países y en 3 de los casos de agranulocitosis descritos⁴; no incluye como factores que incrementan el riesgo de agranulocitosis antecedentes de alergias generales o a cualquier fármaco¹⁹; los controles analíticos periódicos recomendados en tratamientos de más de 7 días no son realistas con relación al gran consumo de este fármaco^{7,19,22}; además, la agranulocitosis aparece en el 40% de casos en la primera semana de tratamiento⁴; la «edad avanzada» es un término desacertado ya que se puede entender como 65 o más años y la edad media referida en la bibliografía para padecer esta RAM es inferior a 60 años por lo que, para intentar reducir el riesgo, no debería excluirse a ningún grupo de edad^{3,4,18,19}, y la recomendación de «no utilizar metamizol en pacientes en los que no sea posible realizar controles (p. ej., población flotante)» es ambigua y no restringe su uso en ningún paciente en la práctica clínica.
- Falta de control de las recomendaciones. Aunque son medicamentos sujetos a prescripción médica, en la práctica se dispensan en las oficinas de farmacia sin solicitud de receta, lo que aumenta su utilización *off-label* (tabla 2) y hay una falta de control de documentos oficiales que incluyen indicaciones no aprobadas y dosis máximas superiores a las recomendadas, aspectos que incrementan la toxicidad^{5,23}.
- Esta NI⁶ surge de un incremento de notificaciones de agranulocitosis por metamizol, la mayor parte en población británica (país donde no está comercializado por esta RAM)⁹. Está descrita una mayor susceptibilidad en poblaciones del norte de Europa^{17,21}; sin embargo, la NI no restringe el uso de metamizol en ninguna población, lo que expone a un riesgo innecesario a los británicos que nos visitan cada año (<https://es.statista.com/estadisticas/475100/numero-de-turistas-britanicos-en-espana/#statisticContainer>) o a los empadronados en España (<https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t20/e245/p08/l0/&file=02005.px&L=0>).

La NI de la AEMPS⁶ para considerar la frecuencia de agranulocitosis por metamizol evita citar artículos que describen

Tabla 1 Revisión de la información en la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos con metamizol comercializados en España, disponibles en la página web de la AEMPS y en el Bot Plus, en marzo del 2020, respecto a la nota informativa de la AEMPS de 30 de octubre del 2018 (Ref.: MUH [FV], 15/2018)

Nombre comercial	Fecha revisión de la ficha técnica		Fecha revisión del prospecto		Indicaciones adecuadas		Dosis máxima mg/día/duración 7 días	
	AEMPS ^a	Bot Plus	AEMPS ^a	Bot Plus	AEMPS	Bot Plus	AEMPS	Bot Plus
Metamizol Cinfa ^b 575 mg. Cp	Agosto 2019	Enero 2011	Agosto 2019	Enero 2011	Sí	Sí	3.450/sí	3.450/sí
Metamizol Normon ^b 575 mg. Cp	Septiembre 2000 ^{c,d}	Septiembre 2000	Septiembre 2000 ^e	Septiembre 2000 ^e	Sí	Sí	2.300/no	3.450/sí
Metamizol Stada ^b 575 mg. Cp	Mayo 2019	Octubre 2006 ^f	Mayo 2019	Octubre 2006 ^e	Sí	Sí	3.450/sí	3.450/sí
Nolotil ^b 575 mg. Cp	Julio 2019	Julio 2019	Julio 2019	Julio 2019	Sí	Sí	3.450/sí	3.450/sí
Algi-Mabo ^b 500 mg. Cp	Febrero 2020	Junio 2000	Febrero 2020	Junio 2000	Sí	Sí ^g	4.000/sí	2.500/sí
Metamizol Alter ^b 575 mg. Cp	Agosto 2019	Marzo 2015	Agosto 2019	Marzo 2015	Sí	Sí	3.450/sí	3.450/sí
Metamizol Aristo ^b 575 mg. Cp	Junio 2019	Diciembre 2013	Junio 2019	Noviembre 2006 ^e	Sí	Sí	3.450/sí	3.450/sí
Metamizol Kern Pharma ^b 575 mg. Cp	Mayo 2019	Diciembre 2006 ^f	Mayo 2019	Diciembre 2006 ^f	Sí	Sí	3.450/sí	3.450/sí
Metamizol Pensa ^b 575 mg. Cp	Mayo 2019	Agosto 2007 ^f	Mayo 2019	Enero 2018	Sí	Sí	3.450/sí	3.450/sí
Metamizol Rathiofarm ^b 575 mg. Cp	Agosto 2019	Julio 2018	Agosto 2019	Julio 2018	Sí	Sí	3.450/sí	3.450/sí
Metamizol Tarbis ^b 575 mg. Cp	Enero 2020	Febrero 2013 ^f	Enero 2020	Febrero 2013	Sí	Sí	3.450/sí	3.450/sí
Metamizol Teva ^b 575 mg. Cp	Agosto 2019	Julio 2018	Agosto 2019	Julio 2018	Sí	Sí	3.450/sí	3.450/sí
Metalgial ^h 500 mg/ml. Sgo	Marzo 2020	Marzo 2019	Marzo 2020	Marzo 2019	Sí	Sí	3.706 ⁱ /sí	4.000 ^j /sí
Algi-Mabo Adultos ^b 1 g. Sp	Febrero 2020 ^k	Junio 2000	Febrero 2020	Junio 2000	Sí	Sí ^g	4.000/sí	3.000/sí
Metamizol Normon ^b 2 g/5 ml. Siny	Septiembre 2000 ^{c,d}	Septiembre 2000	Septiembre 2000 ^e	Septiembre 2000	Sí	Sí	6.000 ^l /no	6.000 ^l /sí
Nolotil ^b 2 g/5 ml. Siny	Julio 2019	Julio 2019	Julio 2019	Julio 2019	Sí	Sí	5.000 ^m /sí	5.000 ^m /sí
Algi-Mabo ^b 2 g/5 ml. Siny	Febrero 2020	Junio 2000 ^e	Febrero 2020	Junio 2000	Sí	Sí ^g	5.000 ^m /sí	4.000 ⁿ /sí
Buscapina Compositum ⁿ 250 mg/10 mg. Co	Noviembre 2019 ^c	Noviembre 2019 ^a	Noviembre 2019	Noviembre 2019 ^a	No ^o	No ^o	1.500/60/no	1.500/60/no
Buscapina Compositum ^p 2.500 mg/20 mg/5 ml. Siny	Noviembre 2019 ^c	Noviembre 2019 ^a	Noviembre 2019	Noviembre 2019 ^a	No ^o	No ^o	5.000/40/no	6.000/48 ^q /no

Co: comprimidos; Cp: cápsulas; Sgo: solución gotas orales; Siny: solución inyectable; Sp: supositorios.

^a No incluye la frase «No usar en pacientes si no es posible realizar controles (p. ej., población flotante).

^b Metamizol magnesio.

^c No incluye que es de prescripción médica.

^d No consta fecha de autorización.

^e Fecha de aprobación.

^f Fecha primera autorización.

^g Incluye dismenorrea y odontalgia.

^h Metamizol sódico (500 mg equivalen a 467,3 mg de metamizol magnésico).

ⁱ En función de la edad y el peso.

^j 500-1.000 mg 3-4 veces al día.

^k El apartado de información sobre farmacocinética corresponde a la administración oral o intravenosa y no hay ninguna información sobre la administración rectal.

^l En dolor oncológico 8.000 mg, puede administrarse vía oral.

^m En dolor oncológico 4.000 mg, puede administrarse vía oral.

ⁿ Dolor crónico oncológico 6.000 mg/24 h, puede administrarse vía oral.

^ñ 250 mg de metamizol sódico + 10 mg de butilbromuro de escopolamina.

^o Fármacos indicados para el cólico biliar o renal que mantiene el resto de las indicaciones de los medicamentos con metamizol solo.

^p 2.500 mg de metamizol sódico + 20 mg de butilbromuro de escopolamina.

^q Indica vía oral 1-2 grageas/8 h.

Tabla 2 Revisión de la información de la nota informativa de la AEMPS de 30 de octubre del 2018. Metamizol y riesgo de agranulocitosis (Ref.: MUH [FV], 15/2018) con respecto a la bibliografía y a la práctica clínica

Información o recomendación de la nota	Comentarios
Medicamentos sujetos a prescripción	<ul style="list-style-type: none"> - En las oficinas de farmacia habitualmente se dispensa sin receta (contrastado por el grupo investigador)^a
Utilizar metamizol solo para tratamientos de corta duración (7 días como máximo) dentro de las indicaciones autorizadas ^b y a las dosis mínimas eficaces	<ul style="list-style-type: none"> - La alerta no incluye las indicaciones autorizadas lo que puede favorecer la prescripción de metamizol para cualquier tipo de dolor^a - Es habitual la prescripción a pacientes con dolor crónico osteomuscular y cefalea con pautas de larga duración^a - Hay series de casos de agranulocitosis relacionadas con metamizol que se presentan en la primera semana de tratamiento^{c,d}
Si es necesario un tratamiento más prolongado, realizar controles hematológicos periódicos, incluyendo fórmula leucocitaria	<ul style="list-style-type: none"> - A partir del día 7 de tratamiento hay que hacer analítica; no se hace habitualmente y supondría una elevada carga asistencial en atención primaria y un considerable impacto económico dado su elevado consumo^e - No se especifica la frecuencia de realización de los controles hematológicos
Durante el tratamiento, vigilar la aparición de sintomatología indicativa de agranulocitosis, informando a los pacientes que, en tal caso, suspendan el tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Es frecuente el uso de metamizol a nivel de urgencias hospitalarias y de hospitalizaciones cortas o intervenciones ortopédicas sin ingreso en las que, tras el alta, no se suele hacer ningún seguimiento - En el alta hospitalaria no suelen constar los fármacos prescritos durante el ingreso hospitalario
Antes de prescribir metamizol, realizar una anamnesis detallada para evitar su uso en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad o hematológicas a metamizol, pacientes con tratamiento inmunosupresor o con medicamentos que pueden producir agranulocitosis	<ul style="list-style-type: none"> - Alergias generales o a cualquier fármaco son factores de riesgo de agranulocitosis por metamizol^f - El metamizol como analgésico se prescribe habitualmente para pacientes con enfermedades reumatológicas con dolor crónico^a y pacientes con dolor oncológico (indicación aprobada) que habitualmente están con tratamientos inmunosupresores o citostáticos que incrementan el riesgo de agranulocitosis
Adoptar especial precaución en casos de pacientes de edad avanzada	<ul style="list-style-type: none"> - No especifica qué se entiende por edad avanzada - Hay series publicadas de agranulocitosis por metamizol en las que la media de edad es inferior a 60 años^{g,h} - También puede producirse la agranulocitosis por metamizol en niños^h
No utilizar metamizol en pacientes en los que no sea posible realizar controles (p. ej., población flotante)	<ul style="list-style-type: none"> - Afirmación difícil de concretar y menos el ejemplo de población flotante - Es más apropiado referirse a población no empadronada y sin médico asignado en Atención Primaria
Con la información disponible no se puede ni descartar ni confirmar un mayor riesgo en poblaciones con características étnicas específicas	<ul style="list-style-type: none"> - Hay características genéticas que predisponen a un mayor riesgo a padecer agranulocitosis por metamizolⁱ - Los casos notificados por la TMJ al SEFV son muy significativos de una mayor sensibilidad de agranulocitosis por metamizol en británicos, hecho avalado por la bibliografía^{j,k} - Se desconocen los datos de la base FEDRA dado que las «tarjetas amarillas» no recogen esta información

FEDRA: Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas; TMJ: traductora médica jurídica; SEFV: Sistema Español de Farmacovigilancia.

^a Situaciones que pueden favorecer la prescripción en indicaciones no autorizadas (*off-label*).

^b «Tratamiento del dolor agudo moderado o intenso postoperatorio o postraumático. Dolor tipo cólico. Fiebre alta que no responda a otras medidas terapéuticas incluidos antipiréticos de primera elección».

^c Bäckström et al.¹⁹.

^d Rollason y Desmeules¹⁸.

^e Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁷.

^f Blaser et al.¹⁷.

^g Hedenmalm y Spigset³.

^h Stammschulte et al.⁴.

ⁱ Vlahov et al.²⁰.

^j Ungoed-Thomas y Cruz⁹.

^k Mérida Rodrigo et al.²¹.

Tabla 3 Características clínicas de los pacientes con sospecha de agranulocitosis relacionados con metamizol

VARIABLES	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Sexo/edad (años)	Mujer/30	Mujer/28	Mujer/46	Hombre/74
Nacionalidad	Irlandesa	Española	Británica	Británico
Antecedentes personales	Alergia a pescados y mariscos, asma alérgica, trastorno bipolar, insomnio, cefalea, crisis de migraña	Retraso mental leve, trastorno límite de la personalidad, anemia ferropénica por metrorragias	Distimia	Enolismo moderado, hipotiroidismo, HBP, artrosis de columna, prótesis cadera izq. Artroplastia 5.º dedo mano izq.
Tto. crónico diario por vía oral	Ac. valproico 900 mg, paroxetina 20 mg, lormetazepam 2 mg Sumatriptán 50 mg (Ad)	Risperidona 0,5 mg, hierro proteínsuccinilato 800 mg	Lorazepam 1 mg	Levotiroxina 50 mg, silodisina 8 mg, pregabalina 300 mg Ibuprofeno 600 mg/8 h, omeprazol 20 mg/24 h/ 9 días
Tto. previo a la RAM	Metamizol 575 mg/ 12 h/oral/55 días	Metamizol 575 mg/ 12 h/oral/Ad	Metamizol 575 mg/8 h/ y paracetamol 1 g/ 8 h/7 días Al 2.º día: metamizol 2 g/im Al 9.º día: metamizol 2 g/im	Metamizol 575 mg Ad diario/20 d, amoxicilina-ác. clavulánico 500/ 125 mg/8 h/8 días
Indicación del tto. con metamizol	Cefalea	Odontalgia	Cefalea secundaria a anestesia epidural	Fiebre, dolor y signos flogósicos en mano intervenida
Periodo de latencia de la RAM tras tto. metamizol	55 días	2 días	9 días	20 días
RAM	Mal estado general, vómitos y fiebre Ingreso H con diagnóstico de agranulocitosis por metamizol: L 1.100/mm ³ , N: 30/mm ³ , resto normal	Al 2.º día: fiebre (39,6 °C), infección respiratoria y amigdalitis en tto. con amoxicilina-ac. clavulánico 500/ 125 mg/8 h/7 días Al 7.º día: ingreso H con diagnóstico de agranulocitosis por metamizol: L 1.350/mm ³ , N 0/mm ³ , resto normal	Mal estado general, aftas, cefalea. TAC cerebral normal Analítica: Hb 10 g/dl. L 790/mm ³ , N 115/mm ³ y resto normal Ingreso H con diagnóstico de agranulocitosis por metamizol	Empeoramiento de la clínica, celulitis de mano izq. y analítica: L 2.010/mm ³ , N 20/mm ³ , resto normal Ingreso H con diagnóstico de agranulocitosis por metamizol y celulitis de mano izq.
Evolución de la RAM tras retirar metamizol, tto. general y filgastrim	Mejoría clínica y analítica: L 10.580/mm ³ , N 7.776/mm ³	Mejoría clínica y analítica: L 10.008/mm ³ , N 6.600/mm ³	Mejoría clínica y ligera mejoría analítica: Hb 10,3 g/dl, L 2.800/mm ³ , N 1.536/mm ³	Mejoría clínica y analítica: L 10.550/mm ³ , N 6.750/mm ³
Desenlace	Alta a los 11 días Seguimiento ambulatorio	Alta a los 12 días. Seguimiento ambulatorio	Alta a los 7 días Seguimiento ambulatorio	Alta a los 15 días Seguimiento ambulatorio
Gravedad de la RAM ^a Grado de causalidad ^b	Grave Probable	Grave Probable	Grave Probable	Grave Probable

Ac: ácido; Ad: a demanda; AP: Atención Primaria; h: hora; H: hospital; Hb: hemoglobina; HBP: hipertrofia benigna de próstata; im: intramuscular; izq.: izquierda; L: leucocitos; N: neutrófilos; RAM: reacción adversa a medicamento; TAC: tomografía axial computarizada; tto.: tratamiento.

^a Escala del Sistema Español de Farmacovigilancia.

^b Algoritmo de causalidad de reacciones adversas a medicamentos del Sistema Español de Farmacovigilancia.

frecuencias más altas¹⁷ y cita una de las más bajas²⁴. La incidencia de esta RAM varía ampliamente según los estudios analizados, con cifras que van desde 1/1.439 pacientes ambulatorios tratados en Suecia¹⁷ hasta 1/1.000.000 de

usuarios y semana de tratamiento²⁵, que se podrían explicar por la metodología utilizada, por diferencias clínicas en el uso de metamizol o genéticas o étnicas^{3,17,25-27}. La incidencia de agranulocitosis por metamizol sigue siendo motivo de

preocupación y, actualmente, se ha puesto el foco de atención en si las características genéticas de británicos, suecos o escandinavos pudieran ser una de las causas de incremento del riesgo^{3,17,20,21,24,26,28,29}. Sin embargo, la NI soslaya el estudio de Mérida Rodrigo et al.²¹, que describen un incremento del riesgo de padecer esta RAM en población británica 2,5 veces superior a la población general censada en Marbella, y alega que no hay datos que confirmen este hecho.

La ficha técnica es el documento oficial y legal que incluye todas las condiciones de uso autorizadas por la AEMPS para un medicamento¹². Es de especial relevancia para los profesionales médicos y farmacéuticos conocer este hecho ya que establece las circunstancias en las que se puede prescribir o dispensar un medicamento. La información dirigida a los profesionales sanitarios por la ficha técnica y a los pacientes por el prospecto debe contener y garantizar la información de un medicamento autorizado^{12,30}, por tanto, han de reflejar el contenido de la NI. El hecho de que existan documentos de medicamentos con metamizol que no estén actualizados respecto a que son de prescripción médica y de uso para tratamientos de corta duración (7 días como máximo)^{5,6} favorece su utilización *off-label*, tratamientos prolongados y riesgo de RAM²³. Todas las presentaciones inyectables exceden las dosis máximas diarias recomendadas, lo que incumple las recomendaciones europeas y puede condicionar mayor toxicidad⁵. Ninguno de estos documentos oficiales incluye la frase de «no usar en pacientes si no es posible realizar controles (p. ej., población flotante)», lo que resta importancia a este punto de la NI que tiene una trascendencia clave para la seguridad del metamizol^{6,30}.

Respecto a la información dirigida a profesionales farmacéuticos, el Bot PLUS y el CEF incluyen la necesidad de receta médica para su dispensación y la recomendación de «No usar en pacientes si no es posible realizar controles», lo que discrepa con la práctica habitual de dispensar estos medicamentos sin receta (tabla 2). En el Bot PLUS la información obtenida de las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos a través del acceso directo *on-line* no está actualizada en 14 medicamentos con metamizol y en algunos medicamentos difieren de la información de estos documentos accesibles a través del portal web de la AEMPS, lo que crea confusión entre profesionales y usuarios favoreciendo un uso irracional del metamizol. El CEF incluye indicaciones no autorizadas (dismenorrea y odontalgia) para todos los medicamentos con metamizol, al igual que el Bot PLUS en todas las presentaciones de Algi-Mabo®, que facilitan la utilización *off-label* del metamizol, con incremento del riesgo de RAM e interacciones farmacológicas^{4,23}.

Buscapina Compositum® (metamizol sódico en asociación con butilbromuro de escopolamina) pertenece a un grupo terapéutico distinto (A03DB) del grupo del metamizol solo (N02BB) y probablemente esta sea la causa de que no esté actualizada la información y merme la seguridad del paciente.

La notificación espontánea de RAM es el pilar de la farmacovigilancia que ha mejorado de forma importante la seguridad de los medicamentos; la participación de los ciudadanos en la notificación de sospechas de RAM facilita la transparencia y la comunicación sobre la seguridad de los mismos^{8,31}. La comunicación de casos de RAM relacionadas

con metamizol por la TMJ ha supuesto una aportación importante al SEFV que ha motivado la NI sobre agranulocitosis y metamizol^{6,9,29}. Sin embargo, esta NI no parece haber sido lo suficientemente eficaz para conseguir su objetivo y evitar nuevos casos de agranulocitosis por este fármaco, como ilustra el presente trabajo. La notificación de estos casos presenta relevancia clínica alta³¹ por la gravedad de la RAM, porque puede ayudar a modificar la práctica clínica y contribuir a que se tomen medidas administrativas sobre la utilización del metamizol para mejorar la seguridad de los pacientes.

Las principales limitaciones del estudio son la falta de referencias bibliográficas en la NI que genera dudas sobre las recomendaciones tomadas y dificulta su evaluación^{10,11}, la infranotificación de casos de agranulocitosis por metamizol que impide el conocimiento real del problema³², el desconocimiento de los pacientes a riesgo de consumirlo y los posibles cambios en los hábitos de prescripción consecuencia de la NI.

La ausencia de conocimiento no indica que no exista un incremento del riesgo en una población determinada^{18,33} y, por tanto, hasta tener esa información, estaría justificado no prescribir el metamizol a pacientes de países en los que no está autorizado el metamizol por el riesgo de agranulocitosis. En conclusión, la NI es mejorable en los aspectos comentados y sería necesario actualizar los documentos oficiales de información sobre el metamizol para profesionales sanitarios y pacientes.

Lo conocido sobre el tema

- La notificación de sospechas de casos de agranulocitosis relacionados con metamizol al Sistema Español de Farmacovigilancia motivó la nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en octubre del 2018.
- La Nota Informativa de la AEMPS recuerda que el metamizol es de prescripción médica y hace recomendaciones para disminuir el riesgo de agranulocitosis.
- *The Sunday Times* se hizo eco de los casos de agranulocitosis inducida por metamizol, y de la aparente mayor susceptibilidad de los británicos respecto a los españoles.

Qué aporta este estudio

- La nota informativa deja importantes lagunas y es mejorable para disminuir el riesgo de agranulocitosis por metamizol.
- Es necesario actualizar los documentos oficiales de información sobre el metamizol para profesionales sanitarios y pacientes para disminuir el riesgo de agranulocitosis.
- La nota informativa no clarifica el incremento de riesgo de agranulocitosis por metamizol para población británica y se siguen produciendo casos nuevos en España.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaramos que hemos leído y aprobado el manuscrito y que los requisitos para la autoría se han cumplido. Además, nos responsabilizamos de su contenido, que ha sido revisado y aprobado por todos los autores.

Así mismo, declaramos no tener ninguna fuente de financiación ni conflicto de interés con su contenido.

Agradecimientos

Los autores agradecen la ayuda técnica prestada, en la búsqueda y la localización de la bibliografía, a Juan M. de la Cámara, bibliotecario del Hospital Universitario La Ribera.

Bibliografía

- Vallvé C. Historia de una reacción adversa: la agranulocitosis por dipirone. En: Carlos Vallvé, editor. Seguridad y medicamentos. Reacciones adversas a los medicamentos: métodos y problemas de la farmacovigilancia. Barcelona: J.R. Prous, S.A.; 1987. p. 45-57.
- Vuik FER, Koehestanie P, Herbers AHE, Terhaar Sive Droste JS. Chronic use of metamizole: Not so safe after all? *Neth J Med*. 2017;75:81-3.
- Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58:265-74.
- Stammshulte T, Ludwig W-D, Mühlbauer B, Bronder E, Gundert-Remy U. Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990-2012. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:1129-38.
- European Medicines Agency (EMA). Metamizole containing medicinal products [consultado 18 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/metamizole-containing-medicinal-products>.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Metamizol y riesgo de agranulocitosis. Información para profesionales sanitarios. Nota informativa. Fecha de publicación: 30 de octubre de 2018. Referencia: MUH (FV), 15/2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-15-2018-metamizol-agranulocitosis.pdf.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Utilización de medicamentos analgésicos no opioides en España durante el periodo 2010-2018 [consultado 18 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-analgésicos-no-opioides-en-espana-durante-el-periodo-2010-2018/>.
- Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. BOE núm. 179, de 27 de julio del 2013.
- Ungoed-Thomas J, Cruz R. Britons die after taking Spanish painkiller. *The Sunday Times* (London). 2018;(10.117):8.
- Ibañez V, Morales-Olivas FJ, Rubio E. Retirada de medicamentos por motivos de seguridad en España (1999-2007). *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013;113 Suppl. 2:8.
- Martínez-Macias O, Pérez Doñate V, Murcia Soler M. Restricciones de la nitrofurantoina: luces y sombras. *Med Clin (Barc)*. 2018;151:422-3.
- Ficha técnica: contenido e importancia en la prescripción. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2006, volumen 30, N.º 4/2006. p. 114-116.
- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2019. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid: EINSA; 2019.
- Karch FE, Lasagna MD. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1977;21:247-54.
- Meyboom RHB, Roger RJ. Causality classification at pharmacovigilance centres in the European Community. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1992;1:87-9.
- Capellà D, Laporte JR. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G, editores. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p. 147-70.
- Blaser L, Hassna H, Hofmann S, Holbro A, Haschke M, Rätz Bravo A, et al. Leucopenia associated with metamizole: A case-control study. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14438.
- Rollason V, Desmeules JA. Use of metamizole in children and the risk of agranulocytosis. Is the benefit worth the risk? *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32:837-8.
- Bäckström M, Hägg S, Mjörndal T, Dahlqvist R. Utilization pattern of metamizole in northern Sweden and risk estimates of agranulocytosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002;11:239-45.
- Vlahov V, Bacracheva N, Tontcheva D, Naumova E, Mavrudieva M, Ilieva P, et al. Genetic factors and risk of agranulocytosis from metamizol. *Pharmacogenetics*. 1996;6:67-72.
- Mérida Rodrigo L, Faus Felipe V, Poveda Gómez F, García Alegría J. Agranulocitosis por metamizol: un potencial problema en la población británica. *Rev Clin Esp*. 2009;209:176-9.
- Federación Empresarial de Farmacéuticos Españoles. Observatorio del Medicamento. Enero 2019. Disponible en: https://www.actasanitaria.com/wp-content/uploads/2019/03/Observatorio-del-Medicamento_enero19LP.pdf.
- Gilck MR. Controlling off-label medication use. *Ann Intern Med*. 2009;150:344-7.
- Ibañez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte J-R. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;60:821-9.
- Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *JAMA*. 1986;256:1749-57.
- Van Dijke CPH. Analgesic use. Agranulocytosis and aplastic anemia. *JAMA*. 1987;257:2590.
- Shapiro S. Agranulocytosis and pyrazolone. *Lancet*. 1984;1:1471.
- García-Martín E, Esguevillas G, Blanca-López N, García-Menaya J, Blanca M, Amo G, et al. Genetic determinants of metamizole metabolism modify the risk of developing anaphylaxis. *Pharmacogenet Genomics*. 2015;25:462-4.
- Shah RR. Metamizole (dipyrone)-induced agranulocytosis: Does the risk vary according to ethnicity? *J Clin Pharm Ther*. 2019;44:129-33.
- Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE 179, de 25 de julio del 2015.
- Sempere E, Palop V, Bayón A, Sorando R, Martínez-Mir I. Calidad de la publicación de reacciones adversas a medicamentos en la sección de cartas al director de cuatro revistas españolas de Medicina Interna y Medicina General. *Aten Primaria*. 2006;37:187-94.
- Hacell I, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug safety. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14:665-7.
- Altman D, Bland J. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ*. 1995;311:485.