

doi: 10.60103/phc.v26.e860  
Carta a la editora · Letter to the editor

# Agranulocitosis por metamizol, ¿ha llegado el momento de restringir su prescripción?

Agranulocytosis due to metamizole, is it time to restrict its prescription?

## Información

Fechas:  
Recibido: 06/08/2024  
Aceptado: 03/09/2024  
Publicado: xx/xx/2024

Correspondencia:  
Raquel Cobos-Campos  
raquel.coboscamos@osakidetza.eus

Conflicto de intereses:  
En esta publicación no se presentó ningún conflicto de interés.

Financiación:  
En esta publicación no ha recibido ninguna ayuda o financiación.

## Autorías

Raquel Cobos Campos<sup>1</sup>  
Saínza García de Andoin Fernández<sup>1</sup>  
Iraida Pérez Llanos<sup>1</sup>  
Cristina Bermúdez-Ampudia<sup>1,2</sup>  
Antxon Apiñaniz Fernández de Larrinoa<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Primary care, epidemiology and Public Health Group, Bioaraba Health Research Institute, Vitoria-Gasteiz, Spain.

<sup>2</sup>Osakidetza Basque Health Service, Vitoria-Gasteiz, Spain.

<sup>3</sup>Department of Preventive Medicine and Public Health, University of the Basque Country, Vitoria-Gasteiz, Spain.

<sup>4</sup>Research Network on Chronicity, Primary Care and Health Promotion, Madrid, Spain.

### Contribución de autorías

Raquel Cobos and Saínza García wrote the manuscript. Antxon Apiñaniz, Cristina Bermúdez and Iraida Pérez reviewed and suggested modifications to the manuscript. All authors have approved the final version..

### Cómo citar este trabajo

Cobos Campos R, García de Andoin Fernández S, Pérez Llanos I, Bermúdez-Ampudia C, Apiñaniz Fernández de Larrinoa A. Agranulocitosis por metamizol, ¿ha llegado el momento de restringir su prescripción?. Pharm Care Esp. 2024;26:e860. doi: 10.60103/phc.v26.e860

El metamizol (dipirona) es un derivado de la pirazolona con efecto analgésico, antipirético y espasmolítico, comercializado en Alemania en 1922 <sup>(1)</sup>. La agranulocitosis es el efecto adverso más frecuente del metamizol, que se define como un recuento de neutrófilos inferior a 500 células/ $\mu$ l, lo que puede dar lugar a infecciones concurrentes potencialmente graves e incluso mortales <sup>(2)</sup>. Por este motivo, el uso del metamizol nunca se aprobó o incluso se retiró del mercado en muchos países como Estados Unidos, Canadá, Australia, Dinamarca, Singapur, Reino Unido, Francia, Noruega, Suecia, Jordania y Arabia Saudí <sup>(1,3,4)</sup>. Sin embargo, sigue comercializándose en países de América Central y del Sur, Asia y África, y en 19 países de la UE (Europa), entre ellos España.

En la información del producto de los medicamentos individuales que contienen metamizol, la agranulocitosis se enumera como un efecto secundario raro (que ocurre hasta en 1 de cada 1.000 personas) o muy raro (que ocurre hasta en 1 de cada 10.000 personas)<sup>(5)</sup>.

En un análisis retrospectivo de la base de datos EudraVigilance, que recopila información sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos autorizadas en el Espacio Económico Europeo (EEE) desde 1985 hasta 2017, hubo 1448 notificaciones espontáneas de sospecha de agranulocitosis asociada a metamizol procedentes de 31 países diferentes<sup>(2)</sup>. La mayoría de los casos se notificaron en Alemania, España y Suiza<sup>(2)</sup>.

Este efecto adverso es más frecuente en las mujeres, como lo corroboran múltiples estudios que notifican una incidencia de hasta el doble en comparación con hombres, aunque esto puede reflejar la distribución por sexos de las prescripciones de metamizol en las regiones examinadas<sup>(2,3,6,7)</sup>. Del mismo modo, se ha notificado un aumento de la incidencia en asociación con la edad avanzada, aunque tampoco está claro si esto es un reflejo del mayor uso de medicación en los ancianos o si la edad avanzada representa un factor de riesgo de MIA (agranulocitosis inducida por metamizol)<sup>(3,7)</sup>. La MIA es independiente de la dosis y el riesgo parece aumentar con la duración del tratamiento<sup>(2)</sup>.

Por otra parte, se ha sugerido un mayor riesgo de agranulocitosis por infecciones víricas, como la infección por COVID-19<sup>(8)</sup> y la hepatitis<sup>(4)</sup>. El mayor riesgo de agranulocitosis también podría estar asociado a antecedentes de mononucleosis debido, al parecer, a la presencia del virus de Epstein Barr en el genoma celular<sup>(9)</sup>.

Otras posibles características de vulnerabilidad individual incluyen factores genéticos, como ciertos alelos HLA, HLA-DQw1, y alteraciones cromosómicas, que se han encontrado en pacientes que han sufrido agranulocitosis por metamizol<sup>(10)</sup>. Estas características parecen proporcionar una mayor susceptibilidad a individuos del Reino Unido, Irlanda y Escandinavia, ya que

existen razones históricas para sospechar que las tres poblaciones podrían compartir algunos rasgos genéticos que incluirían ciertas variantes HLA<sup>(11)</sup>.

Además, en agosto de 2018, *The Sunday Times*<sup>(12)</sup> se hizo eco de la agranulocitosis inducida por metamizol y de las graves consecuencias, incluidas las muertes, que afectaron a más de 100 turistas británicos en España. Los casos fueron recogidos y notificados al SEFV (Servicio Español de Farmacovigilancia). De las 115 notificaciones de sospechas de RAM (reacciones adversas a medicamentos) relacionadas con metamizol ocurridas entre 2001 y 2018, 79 fueron agranulocitosis (46 mujeres), con una edad media de 64,9 años, y 10 tuvieron desenlace fatal. Estas RAM motivaron la nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en octubre de 2018 con recomendaciones para el manejo seguro de metamizol para reducir el riesgo de agranulocitosis; a pesar de ello, metamizol fue en 2018 el medicamento más vendido en farmacias sin prescripción médica<sup>(13)</sup>.

García del Campo et al, analizaron la información y recomendaciones de la nota informativa emitida por la AEMPS en 2018 sobre metamizol y riesgo de agranulocitosis, que pretendía mejorar la seguridad en el uso de este fármaco, llegando a la conclusión de que no tenía la información precisa y necesaria para proteger a los pacientes de la aparición de esta reacción adversa. Además, las fuentes oficiales de información sobre metamizol para profesionales sanitarios y pacientes presentan deficiencias que promueven el uso inadecuado de este fármaco<sup>(1)</sup>.

En el resto de Europa también se notificaron casos de agranulocitosis asociada al uso de metamizol. En 2021, en Finlandia, se notificaron 12 nuevos casos, de los cuales 2 requirieron cuidados intensivos, incluida la intubación, y 8 pacientes fueron hospitalizados para recibir tratamiento. En 2022, se notificó otro caso grave que dio lugar a secuelas permanentes y en 2024 se notificó otro caso mortal en el que la reacción se desarrolló en un día<sup>(14)</sup>.

A pesar de los datos anteriores, la evidencia apoya que la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el metamizol es baja. De hecho, según un metaanálisis publicado en *PLOS ONE* en 2015, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la tasa de reacciones adversas entre metamizol y placebo, y fueron menores que con otros antiinflamatorios<sup>(15)</sup>.

En otra revisión sistemática publicada recientemente (junio de 2024), los resultados van en la misma línea, y los autores concluyen que el metamizol es un fármaco seguro y que produce menos efectos adversos, leves en cualquier caso, que el paracetamol y el ácido acetilsalicílico<sup>(16)</sup>.

En el metaanálisis de Xie et al. publicado en 2024 sobre la seguridad de los AINE, el metamizol fue el fármaco más seguro. Según la curva SUCRA (área bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa), la seguridad iba de mayor a menor de la siguiente manera: metamizol > diclofenaco > ibuprofeno > lumiracoxib > placebo > aspirina > paracetamol > naproxeno > ketoprofeno<sup>(17)</sup>.

Por el contrario, un estudio realizado en Alemania mostró un mayor riesgo relativo de desarrollar neutropenia y agranulocitosis en los pacientes tratados con metamizol en comparación con los controles (RR 3,03 IC [intervalo de confianza] 95% 2,49-3,69). Sin embargo, debemos ser cautos con la interpretación de los resultados, ya que los pacientes estaban siendo tratados con quimioterapia<sup>(18)</sup>.

Por otra parte, la EMA (Agencia Europea del Medicamento) ha realizado un estudio en el que se compara la incidencia de agranulocitosis del metamizol y otros AINE con los registros de la base de datos BIFAP (Database for Pharmacoepidemiological Research in the Public Sphere), que está pendiente de publicación<sup>(19)</sup>. Como conclusión preliminar, este estudio confirma que la incidencia de agranulocitosis entre los pacientes que inician tratamiento con metamizol es muy baja, en el rango de 1 a 10 casos por millón de usuarios en una población de pacientes representativa de la práctica clínica real en España, incluyendo pacientes que estuvieron en tratamiento durante varias semanas<sup>(20)</sup>.

Por todo lo anterior y a petición de la Agencia Finlandesa del Medicamento, la EMA ha iniciado en junio de 2024 una revisión de los medicamentos que contienen metamizol (solo o en combinación con otros principios activos) en relación con el riesgo de agranulocitosis<sup>(5)</sup>.

Por el momento, y hasta que la EMA y la AEMPS emitan nuevas indicaciones, debe prescribirse de acuerdo con las indicaciones autorizadas (hasta un 25% de las veces se prescribe fuera de estas indicaciones), en tratamientos no superiores a 7 días y a la dosis más baja necesaria<sup>(1)</sup>.

## Bibliografía

1. Garcia Del Campo C, Murcia Soler M, Martinez-Mir I, Palop V. Adecuación de la seguridad del metamizol y agranulocitosis [Adequacy of the safety of metamizole and agranulocytosis]. *Aten Primaria*. 2021 Jun-Jul;53(6):102047. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2021.102047.
2. Carvalho R, Henriques C, Fernandes M, Gouveia, C, Gama C. A Case Report on Metamizole-Induced Agranulocytosis: Is the Benefit Worth the Risk? *Cureus* 2023;15(1):e34467. doi: 10.7759/cureus.34467.
3. Stammschulte T, Ludwig WD, 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(9):1129-38. doi: 10.1007/s00228-015-1895-y.

4. Blaser L, Hassna H, Hofmann S, et al. Leucopenia associated with metamizole: a case-control study. *Swiss Med Wkly* 2017;147(2122):w14438. doi: 10.4414/sm.w.2017.14438.
5. Review of painkiller metamizole started. <https://www.ema.europa.eu/en/home-page>. Acceso el 14 de junio de 2024.
6. Tomidis Chatzimanouil MK, Goppelt I, Zeissig Y, Sachs UJ, Laass MW. Metamizole-induced agranulocytosis (MIA): a mini review. *Mol Cell Pediatr* 2023;10(1):6. doi: 10.1186/s40348-023-00160-8.
7. Huber M, Andersohn F, Sarganas G, et al. Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin Case-Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(2):219-27. doi: 10.1007/s00228-014-1777-8.
8. Lerman TT, Sagi M, Shafir Y, et al. A possible increased risk of metamizole-associated neutropenia among COVID-19 patients. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87(7):2902–6. <https://doi.org/10.1111/bcp.14703>.
9. Levy M. Role of Viral Infections in the Induction of Adverse Drug Reactions. *Drug Safety* 1997; 16 (1): 1-8.
10. Vlahov V, Bacracheva N, Tontcheva D, et al. Genetic factors and risk of agranulocytosis from metamizol. *Pharmacogenetics* 1996;6(1):67-72. doi: 10.1097/00008571-199602000-00005.
11. Shah RR. Metamizole (dipyrone)-induced agranulocytosis: Does the risk vary according to ethnicity? *J Clin Pharm Ther* 2019; 44(1):129-133. doi: 10.1111/jcpt.12768.
12. Ungoed-Thomas J, Cruz R. Britons die after taking Spanish painkiller. *The Sunday Times* (London): 2018: pp 8.
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Utilización de medicamentos analgésicos no opioides en España durante el periodo 2010-2018. 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/>
14. Scientific background on the issues leading to the initiation of the procedure on metamizole-containing medicinal products under Article 107i of Directive 2001/83/EC. June 2024.
15. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(4):e0122918. doi: 10.1371/journal.pone.0122918.
16. Eleutério OHP, Veronezi RN, Martinez-Sobalvarro JV, et al. Safety of metamizole (dipyrone) for the treatment of mild to moderate pain-an overview of systematic reviews. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2024 Jun 18. doi: 10.1007/s00210-024-03240-2.
17. Runsheng Xie, Jiahui Li, Yuyu Jing, et al. Efficacy and safety of simple analgesics for acute treatment of episodic tension-type headache in adults: a network meta-analysis. *Ann Med* 2024; 56(1). Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07853890.2024.2357235#>

- 18.** Klose S, Pflock R, König IR, Linder R, Schwaninger M. Metamizole and the risk of drug-induced agranulocytosis and neutropenia in statutory health insurance data. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2020;393(4):681-690. doi: 10.1007/s00210-019-01774-4.
- 19.** European Medicines Agency. Metamizole and risk of agranulocytosis. Updated 17/6/2024. <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3358/administrative-details>. Accessed on 20 June 2024.