

Uso de metamizol y riesgo de agranulocitosis: se inicia en Europa su evaluación global

Mariano Madurga Sanz

Consultor en Farmacovigilancia. Email: mmadurgasanz@gmail.com

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha iniciado en el seno del comité PRAC una revisión de los medicamentos que contienen metamizol (solo o en combinación con otros principios activos) en relación con el riesgo de agranulocitosis. Esta revisión o arbitraje (*referral*, según normativa europea) viene motivada por la solicitud de

retirada del titular de la autorización de comercialización de su producto con metamizol en Finlandia, por motivos de seguridad. El PRAC evaluará la evidencia disponible en relación con el uso de metamizol y el riesgo de agranulocitosis y emitirá las recomendaciones oportunas, en un plazo de unos 60 días.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha comunicado que la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) ha iniciado una revisión de los medicamentos que contienen metamizol, bien como monocomponente o bien en combinación con otros principios activos, en relación con el riesgo de agranulocitosis (AEMPS, 2024). Esta revisión en la Unión Europea (UE) se inicia a requerimiento de la Agencia Finlandesa de Medicamentos, ante la solicitud de retirada que ha presentado el titular de la autorización de comercialización del único producto autorizado que contiene metamizol en ese país, debido a la notificación de casos de agranulocitosis.

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) evaluará por completo la evidencia disponible en relación con el riesgo de agranulocitosis para todos los medicamentos que contienen metamizol autorizados en la UE, en sus diferentes

indicaciones de uso y las medidas de minimización de riesgos existentes.

Una vez finalizada dicha evaluación, el PRAC emitirá las recomendaciones oportunas, que posteriormente deberán ser ratificadas por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas (en España, la AEMPS) y, en último término, por la Comisión Europea, que concluirá con una decisión final y vinculante para todos los 27 Estados Miembros de la UE.

El metamizol (también conocido como dipirona) es un fármaco analgésico y antipirético que se ha utilizado en la UE desde la década de 1920 por vía oral, en forma de supositorio o en forma de inyecciones para tratar el dolor y la fiebre de moderados a intensos. La revisión incluye tanto medicamentos que contienen metamizol solo como aquellos que contienen metamizol en combinación con otros principios activos.

Los medicamentos que contienen metamizol están autorizados en varios países de la UE: Alemania, Austria, Bélgica, Bulgaria, Croacia, República Checa, Eslovaquia, Eslovenia, España, Hungría, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Países Bajos, Polonia, Portugal y Rumanía. En Finlandia se está retirando el único medicamento autorizado que contiene metamizol. No en todos los países tienen el mismo marco de indicaciones, precauciones y condiciones de dispensación, pues incluso hay países en que se dispensan sin receta, como OTC (*over-the-counter*)

La agranulocitosis es una RAM conocida desde hace tiempo para metamizol, descrita en su ficha técnica y prospecto. Consiste en un descenso brusco de los neutrófilos, un tipo de glóbulos blancos, que puede predisponer a la aparición de infecciones. Aunque su frecuencia de aparición es muy baja, es una reacción adversa grave que puede llegar a producir la muerte del paciente.

El metamizol, químicamente es el sulfonato sódico de la aminofenazona (antiguo Piramidón® en España y otros países). La aminofenazona (o aminopirina) se introdujo en terapéutica como analgésico y antipirético en 1897. Se popularizó en los años 20 del siglo XX, y se expandió por todo el mundo en los años 30. El primer caso de agranulocitosis asociado al uso de aminofenazona se describió en 1922. Posteriormente se comprobó un incremento de notificación de casos, lo que motivó medidas informativas y la exigencia de prescripción médica en USA en 1938. Se estimaron unas cifras de incidencia de agranulocitosis entre 0 % y 0,91 %. Actualmente, la aminofenazona está retirada del mercado. En España, como se recordará, fue en los años 80, cuando se propició el llamado PROSEREME, o Programa Selectivo de Revisión Farmacoterapéutica de Medicamentos: en sucesivas fases se anularon registros de medicamentos con aminofenazona sola o en combinación fija con cloranfenicol, sulfonamidas, etc. Así como, se retiraron otros derivados de pirazonas, como butilpirazolona.

El primer caso notificado de agranulocitosis asociado al uso de metamizol fue en 1935. Algunos casos fueron en pacientes ya sensibilizados previamente a la aminofenazona (Huguley, 1964).

Por otra parte, es bien conocido que otros fármacos presentan este riesgo de leucopenias y agranulocitosis. Es el momento de recordar la importancia de la relación beneficio-riesgo de un fármaco y su indicación terapéutica. Para observarlo en perspectiva, se puede recordar que además del metamizol, hay otros fármacos con este riesgo de agranulocitosis, aunque con menores valores de “riesgo atribuible” como son: antibióticos beta-lactámicos, ticlopidina (EFG), dobesilato cálcico (Doxium®), antitiroideos, sulfonamidas, diclofenaco sódico (Dolo-Vol-

tafen®, Dolotren®, Voltaren® y EFG), espirolactona (Aldactone® y EFG) o carbamazepina (Tegretol® y EFG), entre otros (Ibáñez *et al.*, 2005).

METAMIZOL EN ESPAÑA

En España, están disponibles medicamentos monocomponente con metamizol como Algi-Mabo®, Metalgial®, Nolotil® y EFG. También se encuentra asociado en combinación fija con butilescolamina bromuro, con la denominación Buscopresc® Compositum 2.500 mg/20 mg solución inyectable, que corresponde al anterior Buscapina® Compositum inyectable, retirado del mercado.

En diciembre de 2023, la AEMPS emitió una nota informativa en la que mantenía las recomendaciones para prevenir el riesgo de agranulocitosis con metamizol tras realizar una evaluación de la nueva información disponible desde 2018 (AEMPS, 2023).

Además, la AEMPS ha realizado un estudio farmacoepidemiológico en la base de datos BIFAP (Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en el Ámbito Público), que está pendiente de publicación (código: EUPAS41314). 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 personas usuarias en una población de pacientes representativa de la práctica clínica real en España, incluidos pacientes que estaban en tratamientos durante varias semanas (EMA, 2024).

La AEMPS comunicará las conclusiones o las nuevas recomendaciones que surjan una vez realizada la revisión de la información disponible en el seno del PRAC.

RECOMENDACIONES

En base a los datos de consumo de metamizol y los casos de agranulocitosis notificados, la AEMPS recuerda que estos medicamentos están catalogados como “medicamentos de prescripción” y recomienda a los profesionales sanitarios (AEMPS, 2018):

- Utilizar metamizol solo para tratamientos de corta duración (7 días como máximo), dentro de sus indicaciones autorizadas y a las dosis mínimas eficaces.
- Si es necesario un tratamiento más prolongado, realizar controles hematológicos periódicos, incluyendo fórmula leucocitaria.
- Durante el tratamiento, vigilar la aparición de sintomatología indicativa de agranulocitosis, informando a los pacientes que, en tal caso, suspendan el tratamiento. Son algunos síntomas de sospecha, por ejemplo, los siguientes: malestar general, infección, fiebre persistente, dolor de garganta, cambios dolorosos en la mucosa de la boca o nariz, hematomas, sangrado, palidez o deterioro inesperado en el estado general.
- 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.
- Adoptar especial precaución en casos de pacientes de edad avanzada.
- No utilizar metamizol en pacientes en los que no sea posible realizar controles (por ejemplo, población flotante, como turistas).

Referencias

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Metamizol y riesgo de agranulocitosis. Referencia: MUH (FV), 15/2018. 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2018/ni_muh_fv-15-2018-metamizol-agranulocitosis/ (consultado a 2 de julio de 2024).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Metamizol y riesgo de agranulocitosis: la AEMPS mantiene las recomendaciones para prevenir el riesgo de agranulocitosis. Referencia: MUH (FV), 09/2023. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/metamizol-y-riesgo-de-agranulocitosis-la-aemps-mantiene-las-recomendaciones-para-prevenir-el-riesgo-de-agranulocitosis/> (consultado a 2 de julio de 2024).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

La EMA inicia una evaluación sobre el uso de metamizol y el riesgo de agranulocitosis. Referencia: MUH (FV), 02/2024. 2024. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/ema-inicia-evaluacion-sobre-uso-metamizol-riesgo-agranulocitosis/> (consultado a 2 de julio de 2024).

European Medicines Agency (EMA).

HMA-EMA Catalogues of real-world data sources and studies: Metamizole and risk of agranulocytosis (EUPAS 41314). Disponible en: <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3358/administrative-details> (consultado a 2 de julio de 2024).

Huguley CM. Agranulocytosis Induced by Dipyrone, a Hazardous Antipyretic and Analgesic. JAMA. 1964; 189: 938-41.

Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1164612> (consultado a 2 de julio de 2024).

Ibáñez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR.

Population-Based Drug-Induced Agranulocytosis. Arc Intern Med 2005; 165: 869-74. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/486511> (consultado a 2 de julio de 2024).



Y ahora también
en **Tik Tok**



¡Síguenos!

<https://www.tiktok.com/@farmaceuticos>



Farmacéuticos

Consejo General de Colegios Farmacéuticos