

Metamizol y riesgo de agranulocitosis.

Conclusiones de la evaluación europea: su beneficio supera los riesgos en las indicaciones autorizadas

Mariano Madurga Sanz

Consultor en Farmacovigilancia. Email: mmadurgasanz@gmail.com

El comité PRAC de la EMA ha concluido que el beneficio de metamizol supera los riesgos en las indicaciones autorizadas.

También se refuerza la importancia de la detección temprana de los síntomas de agranulocitosis para disminuir el riesgo de complicaciones.

Así, se debe interrumpir su utilización y buscar atención médica si se presentan algunos síntomas que sugieran agranulocitosis, como fiebre, escalofríos, dolor de garganta y cambios dolorosos en las mucosas, especialmente en la boca, nariz y garganta, o en la región genital o anal.

Como continuación de la nota de seguridad de junio de 2024 (Madurga, 2024), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado, junto con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y el resto de agencias nacionales europeas, de las conclusiones de la evaluación llevada a cabo por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC, por sus siglas en inglés), del riesgo de agranulocitosis asociado al uso del metamizol (solo o en combinación con otros principios activos) (AEMPS, 2024).

El 13 de junio de 2024, a petición de la Agencia Finlandesa de Medicamentos, de conformidad con el artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE, la EMA inició una revisión, o *referral*, de los medicamentos que contienen metamizol. La revisión se debió a la soli-

cidad del titular de la autorización de comercialización (TAC) de la retirada del único producto autorizado que contiene metamizol en ese país, Finlandia, tras a la notificación de varios casos de agranulocitosis.

En base a la evaluación de toda la evidencia científica disponible, el comité PRAC de la EMA, ha concluido que el beneficio de los medicamentos que contienen metamizol supera los riesgos en las indicaciones autorizadas y refuerza las medidas para facilitar la identificación temprana de los síntomas y el diagnóstico de la agranulocitosis. No obstante, la información disponible hasta el momento no permite descartar ni confirmar un mayor riesgo en poblaciones con características étnicas o genéticas específicas.

Las conclusiones de la evaluación realizada por el PRAC han sido ratificadas

por el Grupo de Coordinación (CMDh, por sus siglas en inglés) de la EMA, del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas (EMA, 2024).

El 18 de septiembre de 2024, el CMDh aprobó las medidas recomendadas por el comité de seguridad de la EMA, PRAC, para minimizar las consecuencias graves de la agranulocitosis, un efecto secundario conocido causado por el analgésico metamizol. La agranulocitosis implica una disminución repentina y brusca de los granulocitos, un tipo de glóbulo blanco, que puede provocar infecciones graves o incluso mortales.

Los medicamentos que contienen metamizol están autorizados en varios países de la UE para el tratamiento del dolor moderado a intenso y de la fiebre. Los usos autorizados varían de un país a otro y van desde el tratamiento

del dolor después de una intervención quirúrgica o de una lesión hasta el tratamiento del dolor y la fiebre relacionados con el cáncer. En España disponemos de: Algi-Mabo®, Metalgial®, Nolotil®, Metamizol EFG (monofármacos) y Buscopresc® Compositum (asociado a escopolamina; anteriormente Buscapina® Compositum).

La agranulocitosis es un efecto secundario conocido de los medicamentos que contienen metamizol, que puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento o poco después de dejar de tomar el medicamento, y en personas que han tomado metamizol anteriormente sin problemas. Este efecto secundario grave no está relacionado con la dosis de metamizol utilizada. Las medidas existentes para minimizar este riesgo varían de un país a otro. Así, en los EE. UU. se retiró del mercado en 1972 después de evaluar los casos que se fueron notificando desde 1935, cuando se notificó el primer caso de agranulocitosis asociado al uso de metamizol. En los EE. UU. se revisaron igualmente los casos de agranulocitosis asociados a aminofenazona, otra pirazolona. El primer caso de agranulocitosis mortal se describió en 1922, en EE.UU. Inicialmente se asociaron a la ingestión oral de derivados de alquitrán de hulla (carbón). Y en 1933 se estableció una relación causal con el uso de aminofenazona (aminopirina; Piramidon®) (Huguley, 1964). Como ya es sabido, la aminofenazona se ha retirado globalmente. En España, se retiró en los años 80, bajo la revisión de un programa selectivo de muchos medicamentos, conocida como PROSEREME. Eran los tiempos del *International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study* que se llevó a cabo en Europa desde 1980. Este se diseñó como un estudio de casos y controles basado en la población, con unos 20 millones de habitantes de países europeos e Israel. Entre otros fármacos que se identificaron como causa de agranulocitosis en España durante un seguimiento de más de 20 años (aminofenazona, fenazona, propifenazona, fenilbutazona, oxifenbutazona, indometacina, ticlopidina,

espironolactona, clozapina, cinepazida, dobesilato de calcio), se constató que el metamizol presentaba un riesgo atribuible del 16,29 %, y una incidencia atribuible de 0,56 casos por cada millón de habitantes por año. El uso de metamizol suele ser en periodo cortos de tiempo, sin embargo es mucho mayor el tiempo de exposición de otros fármacos como espironolactona o ticlopidina. El fármaco asociado más fuertemente a casos de agranulocitosis fue ticlopidina con un *odds ratio* de 103,23 (IC_{95%} 12,73-837,44). La agranulocitosis presenta una mortalidad del 7 % (Ibáñez *et al.*, 2005).

Tras revisar los datos sobre el riesgo de agranulocitosis del metamizol, el PRAC concluyó que era necesario actualizar las advertencias existentes en la información del medicamento. Los cambios tienen por objeto aumentar la concienciación sobre este grave efecto secundario entre los pacientes y los profesionales sanitarios y facilitar su detección y diagnóstico precoces.

Las recomendaciones surgen de una revisión de toda la evidencia disponible, incluidos los datos de la literatura científica, los datos de seguridad posteriores a la comercialización y la información presentada por las partes interesadas, como los pacientes y los profesionales sanitarios. Durante la revisión, el PRAC solicitó el asesoramiento de un grupo de expertos compuesto por especialistas con experiencia en el tratamiento del dolor, hematólogos, médicos de cabecera, farmacéuticos y un representante de los pacientes.

El PRAC concluyó que los beneficios de los medicamentos con metamizol siguen siendo mayores que los riesgos. Sin embargo, la información del producto para todos los medicamentos que contienen metamizol se actualizará con estas recomendaciones.

Las recomendaciones del PRAC se enviaron al CMDh, que las aprobó y adoptó su posición el 18 de septiembre de 2024. La posición del CMDh se enviará ahora a la Comisión Europea, que adoptará una decisión jurídicamente

vinculante para toda la UE. El CMDh es un organismo regulador de medicamentos que representa a los Estados miembros de la Unión Europea (UE), más Islandia, Liechtenstein y Noruega. Su función es garantizar la armonización de los estándares de seguridad de los medicamentos autorizados mediante procedimientos nacionales en toda la UE. Es el equivalente al CHMP para los medicamentos autorizados por procedimiento centralizado (EMA, 2024).

RECOMENDACIONES PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS

- Los tratamientos con metamizol pueden causar agranulocitosis, una reacción adversa muy poco frecuente, pero potencialmente mortal, debido a las infecciones que pueden aparecer.
- La agranulocitosis no depende de la dosis administrada de metamizol y sus síntomas pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento, incluso poco después de su finalización. También puede ocurrir en pacientes que han sido tratados previamente sin complicaciones.
- Los pacientes deben ser informados de que suspendan el tratamiento y busquen atención médica inmediata si presentan algunos síntomas sugestivos de agranulocitosis, como fiebre, escalofríos, dolor de garganta y cambios dolorosos en las mucosas, especialmente en la boca, nariz y garganta, o en la región genital o anal. El uso del metamizol, al disminuir la fiebre, puede hacer que este síntoma pase desapercibido. De manera similar, en los pacientes que reciben terapia antibiótica, los síntomas pueden ser menos evidentes o estar enmascarados.
- Si los síntomas sugieren agranulocitosis, debe realizarse un hemograma completo de inmediato y suspender el tratamiento sin esperar a los resultados.

- El metamizol no debe administrarse a pacientes que hayan experimentado previamente agranulocitosis por metamizol u otras pirazolonas o pirazolidinas (por ejemplo, medicamentos que contienen propifenazona, como Saridon® comprimidos, Dolodens® comprimidos recubiertos, Optalidon® supositorios), ni en aquellos pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea o enfermedades del sistema hematopoyético.
 - Debido a que la agranulocitosis puede desarrollarse de manera impredecible en cualquier momento del tratamiento, y al no demostrarse la efectividad de los controles de recuento sanguíneo, se ha eliminado la recomendación de llevar a cabo dicho control.
- RECOMENDACIONES PARA LOS PACIENTES**
- El metamizol es un medicamento indicado para el tratamiento del dolor agudo moderado o intenso y la fiebre alta, que puede provocar agranulocitosis (descenso brusco de un tipo de células blancas, denominadas granulocitos, que son importantes para combatir las infecciones).
 - La agranulocitosis, aunque es muy poco frecuente, es una reacción adversa grave que puede ser mortal porque favorece las infecciones.
 - La agranulocitosis puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento o poco después de finalizarlo, incluso si se ha utilizado previamente sin problemas.
 - Si experimenta los siguientes síntomas, debe suspender el uso de metamizol y consultar a un médico de inmediato ya que podrían indicar una posible agranulocitosis: escalofríos, fiebre, dolor de garganta y úlceras dolorosas en las mucosas, especialmente en la boca, nariz y garganta, o en la región genital o anal. Su médico realizará un análisis para medir el nivel de células de la sangre.
 - Si toma metamizol para la fiebre, algunos síntomas de la agranulocitosis pueden pasar desapercibidos.
 - Si está recibiendo antibióticos, los síntomas típicos de la agranulocitosis pueden ser menos evidentes o estar enmascarados, debido a que los antibióticos pueden reducir la manifestación de las infecciones y los síntomas característicos.
 - Si alguna vez ha tenido agranulocitosis u otras alteraciones graves en el recuento sanguíneo después de haber sido tratado con metamizol u otros medicamentos de la misma clase, por ejemplo, propifenazona (como Saridon® comprimidos, Dolodens® comprimidos recubiertos, Optalidon® supositorios), no debe tomar nunca este medicamento.

Referencias

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Metamizol y riesgo de agranulocitosis: conclusiones de la evaluación europea. Referencia: MUH(FV), 04/2024. Fecha de publicación: 06 de septiembre de 2024. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/metamizol-y-riesgo-de-agranulocitosis-conclusiones-de-la-evaluacion-europea/> (consultado 01 de octubre de 2024).

European Medicines Agency (EMA). EMA recommends measures to

minimise serious outcomes of known side effect with painkiller metamizole. Product information to be updated to raise awareness of known risk of agranulocytosis and facilitate its early detection and diagnosis. Referral, 20 September 2024. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/metamizole-containing-medicinal-products-0> (consultado el 01 de octubre de 2024).

Huguley CM. Agranulocytosis induced by dipyrone, a hazardous

antipyretic and analgesic. JAMA 1964; 189: 938-41. DOI: 10.1001/jama.1964.03070120060014.

Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Population-based drug-

induced agranulocytosis. Arch Intern Med 2005; 165 (8): 869-74. doi:10.1001/archinte.165.8.869.

Madurga Sanz M. Uso de metamizol y riesgo de agranulocitosis: se

inicia en Europa su evaluación global. Panorama Actual Med 2024; 48 (475): 850-2.