



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

TRABAJO DE FIN MASTER

Título: Agranulocitosis asociada a metamizol. Um estúdio caso-no caso

Autor: Jose RAPHAEL

Tutor: Dr. Alfonso Carvajal Garcia

Valladolid, Julio 2012

Agradecimientos

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo, en especial al Profesor Alfonso Carvajal, tutor de este trabajo, por la orientación, el seguimiento y la supervisión continúa de la misma, pero sobre todo por la motivación y el apoyo recibido durante la realización de este trabajo.

Deseo agradecer a todos mis profesores del máster, en especial el Profesor José Manuel Gayoso y personal de apoyo, quienes influyeron en mi formación académica.

A todos mis amigos por sus aportes y apoyo.

Un agradecimiento muy especial merece la comprensión, paciencia y el ánimo recibidos de mi familia y amigos.

A todos ellos, muchas gracias.

<i>Indice</i>	<i>Paginas</i>
<i>Agradecimientos</i>2
1. INTRODUCCION	4
1.1. CLASIFICACIÓN DE LAS NEUTROPENIAS	12
1.2. Neutropenias primarias congénitas.....	14
1.3. Neutropenias primarias adquiridas.....	15
1.4. Neutropenias secundarias.....	16
1.5. Objetivos: General y específicos.....	18
2. <i>Métodos de la investigación</i>	19
2.1. <i>Diseño del estudio</i>	19
2.1.1. <i>Vigibase</i>	20
2.2 <i>Análisis estadístico</i>	21
2.2.1 <i>I-Odds Ratio</i>	21
2.2.1.1 <i>Cálculo de la razón de chances u Odds Ratio (OR)</i>	22
2.2.1.2 <i>Interpretación del valor de OR calculado</i>	23
2.2.2 <i>Componente de la Información (CI)</i>	25
3-RESULTADOS.....	28
4- DISCUSION.....	34
5. Conclusiones.....	39
6-REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	

2. INTRODUCCION

El presente tema tiene importancia, porque aborda la aparición de un trastorno hematológico grave, de comienzo brusco, como consecuencia de una reacción idiosincrática a un fármaco y que produce la desaparición selectiva y prácticamente absoluta de los granulocitos neutrofilos de la sangre. En el entorno social actual, los medicamentos constituyen la alternativa terapéutica más empleada en salud pública, y, su amplia utilización, los está convirtiendo en un problema de salud importante. No debemos olvidar, que independientemente de los beneficios que sin lugar a dudas, nos reportan los medicamentos en cuanto a prevención, curación ó diagnóstico de una determinada enfermedad, también pueden producir efectos indeseables. Una Reacción Adversa a Medicamento (RAM), es una reacción nociva y no intencionada que se presenta con las dosis de un medicamento normalmente utilizadas en el hombre para tratamiento, prevención ó diagnóstico de una patología. Las RAMs son tan antiguas como los primeros remedios utilizados en el tratamiento de las enfermedades. Muchos son los ejemplos disponibles en la literatura desde el siglo XIX hasta la fecha. Lo anterior, sin lugar a dudas ha llevado al desarrollo de la Farmacovigilancia(The Lancet :2000)(15).

La Farmacovigilancia (Fv), se define como el conjunto de actividades y métodos que tienen como objeto principal identificar, estudiar, valorar y prevenir los efectos de los tratamientos farmacológicos en las poblaciones o subgrupos específicos de ella. Uno de los métodos más útil, sencillo y de bajo costo es la notificación voluntaria de sospecha de reacciones adversas, es un tipo de estudio epidemiológico, que incluye a toda la población. La información se recoge en un modelo o documento impreso que existe en los centros de salud, en este se incluyen datos básicos acerca del paciente, el medicamento, y la posible reacción adversa. Los analgésicos no opioides (metamizol,

paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos) constituyen un grupo de medicamentos muy reportados como causantes de RAM. (Masson-Salvat 2007)(18).

Las primeras notificaciones de agranulocitosis implicaron a los antiinflamatorios no esteroideos (pirazolonas, butazonas, antihistamínicos. Más recientemente, con la introducción de nuevos medicamentos al mercado, se han reportado casos vinculados a aprindina, captopril, mianserina, clozapina, amodiaquina, dapsona, ticlopidina, cinapacida. A pesar de que existen numerosas notificaciones, se desconoce el riesgo individual atribuible a cada fármaco. El número de casos publicados que vinculan la reacción adversa con la exposición a un determinado medicamento no mide el riesgo real de presentar el efecto cuando un paciente se expone a dicho medicamento. Surge la necesidad de realizar estudios que permitan conocer la epidemiología local de este efecto. No considerar estos aspectos puede determinar conductas inapropiadas con relación al uso de determinados medicamentos. El metamizol es un ejemplo de esta situación. En los años sesenta, como consecuencia de la publicación de casos de agranulocitosis, el metamizol fue retirado del mercado en EE.UU., Reino Unido y los países nórdicos. En el estudio Boston, realizado en países europeos e Israel, el *odds ratio* (OR) de agranulocitosis por dipirona fue 5,2, destacándose una amplia variabilidad geográfica (de 0,9 en Budapest a 33,3 en Barcelona). Llama la atención que no se encontró asociación entre agranulocitosis y el uso de otras pirazolonas. A pesar de la relación existente entre el uso del metamizol y el aumento de riesgo de agranulocitosis, la incidencia en este estudio fue menor que la observada en estudios previos. Sin embargo, su uso continuó en otros países y no se acompañó de la epidemia de agranulocitosis esperada. Esto se ha atribuido a la posibilidad de error en las estimaciones iniciales, no descartándose que los excipientes pudieran jugar papel en la producción de este efecto. En Suecia, donde apenas se emplean pirazolonas (y donde el metamizol fue retirado del mercado), la incidencia de agranulocitosis se mantiene elevada (10 casos/millón/año). En Uruguay no se dispone de registros que permitan conocer la incidencia de agranulocitosis. En la revisión bibliográfica de autores nacionales (Archivos de Pediatría del Uruguay, Revista Médica del Uruguay) no se

encontraron publicaciones referentes al tema. La prescripción y el consumo del metamizol son elevados. A pesar de esto, la experiencia clínica indica que la frecuencia de agranulocitosis (neutropenia grave sintomática) es baja. Más aún, la agranulocitosis constituye un evento adverso poco frecuente en la población pediátrica. Se ha estimado que el riesgo es más bajo cuando se administra por períodos inferiores a siete días. Asimismo, el riesgo es mayor en pacientes de sexo femenino y mayores de 65 años. (2)

La agranulocitosis es un trastorno hematológico grave caracterizado por una reducción severa y selectiva de los neutrófilos circulantes que determina riesgo vital con una mortalidad aproximada entre 3 a 25%. La agranulocitosis por medicamentos es una reacción adversa grave, poco frecuente, segunda causa de neutropenia adquirida en la infancia luego de la infecciosa. Puede ser producida por una amplia variedad de fármacos, entre ellos la dipirona, que es ampliamente utilizada en España. Se define como una reacción adversa de tipo B, es decir aquella reacción independiente de la acción farmacológica, que no se puede predecir, de incidencia baja y alta morbimortalidad. Su planteo requiere un alto índice de sospecha y el cumplimiento de criterios diagnósticos bien definidos: recuento granulocítico menor a 500 elementos por mm³, hemoglobina mayor o igual a 10 g/dl y plaquetas mayor o igual a 100.000 elementos por mm³ o, en forma más estricta, recuento granulocítico menor a 500 elementos/mm³, hemoglobina mayor o igual a 6,5 g/dl, plaquetas mayor o igual a 100.000 elementos por mm³ con valores hematológicos previos normales, síntomas compatibles con agranulocitosis, mielograma que confirme el diagnóstico con un aumento del recuento de granulocitos a más de 1.500 elementos/mm³ dentro de los 30 días de suspendido el fármaco sospechoso . Se requiere, además, exposición al fármaco sospechoso dentro de los 7 días previos al inicio de los síntomas característicos de odinofagia, fiebre, escalofríos, cefalea e infecciones. Se excluye de la definición a los menores de 2 años que frecuentemente presentan una neutropenia transitoria asociada a infecciones virales, a los pacientes con enfermedades sistémicas que pueden asociar neutropenia como lupus eritematoso sistémico, mononucleosis

infecciosa, neoplasias y la agranulocitosis secundaria a tratamiento poliquimioterápico . La dipirona, también conocida como metamizol, aminopirina o metampirona es un analgésico, antipirético, con ligera acción relajante de la musculatura lisa, derivado de las pirazolonas cuya acción farmacológica es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y el bloqueo de receptores del dolor a nivel central y periférico . Su incidencia es variable, con diferencias regionales importantes. En el caso de Suecia, la incidencia es alta (1cada 1.700 consumidores), por lo que se prohibió definitivamente su consumo en 1999 .Se desconocen las causas de esta variabilidad regional y personal. Puede corresponder a polimorfismo genético que explicaría las diferencias en la biotransformación del fármaco, interacciones medicamentosas, el estado general del paciente, enfermedades concomitantes, edad y sexo . En Uruguay, si bien se describen casos anecdóticos de neutropenia o agranulocitosis por dipirona, no existen casos publicados en la bibliografía.(2).

Fue Werner Schult el primero en describir el cuadro clínico de la agranulocitosis en 1922. A partir de entonces comienza a publicarse una gran cantidad de casos que ha hecho que se la considere como una enfermedad de la época moderna, como uno de los tributos que ha tenido que pagar el hombre por el progreso químico e industrial y el empleo en la vida corriente de poderosos fármacos. Los trabajos de Möeschlin en 1953, quien señala la presencia, en el suero de algunos de estos enfermos, de leucoaglutininas, abrieron a esta entidad el capítulo de la inmunohematología.(12)

Se desconoce la incidencia de agranulocitosis de causa medicamentosa.Diferentes autores estiman su incidencia en 7,3 a 9,3 casos/1.000.000 habitantes/año¹. Si no se trata, el riesgo de muerte es muy alto. La muerte se produce generalmente por sepsis incontrolada. Si la situación es reversible,el riesgo de muerte es bajo.No existe predilección por el tipo de raza. La incidencia es ligeramente mayor en el sexo femenino. Esta enfermedad se presenta en todos los grupos de edad, aunque las formas congénitas son más frecuentes en las edades tempranas de la vida y las

agranulocitosis adquiridas ocurren más frecuentemente en la población adulta. Discreto predominio de edad entre los 40 y 60 años. (21)

Las investigaciones iniciales sobre los factores genéticos que predisponen a este tipo de reacciones se centraron en el papel del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y en el genotipado del antígeno leucocitario humano, denominado Sistema HLA en humanos, que es una región genómica, situada en la posición cromosómica 6p21, constituida por un conjunto de genes que codifican un grupo amplio de glicoproteínas polimórficas que se expresan en la superficie celular. Su función es la de proporcionar el contexto adecuado para el reconocimiento de los antígenos extraños por parte de los linfocitos T, ejerciendo un papel fundamental en el desarrollo y control de la respuesta inmune. De acuerdo con criterios estructurales, genéticos y funcionales, estas moléculas se pueden dividir fundamentalmente en dos clases denominadas I y II .

Actualmente, existe un amplio conocimiento de las asociaciones de las moléculas HLA y diferentes enfermedades, la mayoría de ellas autoinmunitarias aunque trabajos recientes han puesto de manifiesto que la presencia de determinados alelos y/o haplotipos HLA se correlacionan también con la susceptibilidad a presentar reacciones de hipersensibilidad asociadas a medicamentos. Se han identificado varias asociaciones entre ellas la presencia de HLA A24, B7 DQ1 y la aparición de agranulocitosis asociada a dipirona (metamizol), o B27 y agranulocitosis por levamisol o más recientemente la presencia de las variantes B38, DR4, DQ3 y la agranulocitosis por clozapina. Aunque estos datos apuntan claramente hacia un papel del sistema HLA en este tipo de efecto farmacológico, algunos de estos hallazgos se basaban en un número pequeño de pacientes y no han sido replicados en otros estudios todavía. Tampoco se sabe si los diferentes tipos de HLA son factores predisponentes verdaderos o están en desequilibrio de ligamiento con otros genes próximos, por lo que es de interés profundizar la investigación en esta área. Hasta el momento se desconoce el mecanismo por el que los antibióticos beta-lactámicos pueden dar lugar a

este tipo de reacción hematológica, pero nuestra hipótesis es que podría estar relacionado con algún tipo de variante HLA.

Se cree que la predisposición a desarrollar estas reacciones idiosincráticas es multifactorial, procedente de la interacción entre diferentes genes y factores ambientales. Es probable que al igual que en las enfermedades complejas exista heterogeneidad en el sentido de que diferentes combinaciones de variantes genéticas den lugar a un mismo fenotipo. Cada gen contribuiría al riesgo de presentar la reacción de hipersensibilidad, pero cada gen no sería ni necesario ni suficiente por sí mismo para causar la reacción.

Aunque se ha investigado sobre el papel de los polimorfismos de enzimas metabolizadores en la patogénesis de las reacciones de hipersensibilidad, entre ellas las alteraciones hematológicas, no se han obtenido resultados de importancia.

Por otro lado, a pesar de la importancia que van adquiriendo los factores genéticos como predisponentes de reacciones de hipersensibilidad, no hay que olvidar la posible influencia de otros factores ambientales como por ejemplo los agentes víricos.

Por último, se han identificado al menos tres genes que dan lugar a formas mendelianas de agranulocitosis: 1) elastasa 2, neutrófilo (ELA2). Se cree que todos los casos de neutropenia cíclica y la mayoría de casos de neutropenia congénita severa se producen por mutaciones en este gen; 2) factor de crecimiento independiente 1 (GF1- protooncogene que tiene como diana ELA2) (21); 3) el factor de crecimiento de los granulocitos (G-CSF) (22), así como el receptor de G-CSF(23), y la Janus kinasa 2 (JAK2) una tirosinkinasa relacionada con el señalamiento del G-CSF.

Otros trabajos incluyen también entre los genes asociados a neutropenia: WASp, Gfi-1, adaptin, y tafazin.

Se propone el estudio de la variabilidad genética (HLA y genes asociados a formas mendelianas de agranulocitosis) en una serie de casos de agranulocitosis procedente de los registrados en el estudio epidemiológico que se realiza en Barcelona desde 1980 completada con los procedentes del estudio europeo Eudragene , financiado por la Comunidad Europea (European Union 5th Framework QLR1-CT-2002-02757), y que se comparará con la observada en otra serie de controles con el objetivo de identificar qué pacientes pueden presentar este efecto indeseado grave y que se asocia a medicamentos de amplio uso como los antibióticos beta-lactámicos o el metamizol. Los datos existentes hasta el momento que nos permitan actuar en este sentido son escasos y no han sido validados. Este protocolo nos permitirá iniciar el estudio de las variantes genéticas asociadas a la presentación de agranulocitosis inducida por diferentes tipos de medicamentos, de los que los antibióticos beta-lactámicos y el metamizol son sólo un primer paso. Por otro lado, este proyecto representa una oportunidad única de estudiar los determinantes genéticos de esta enfermedad puesto que dispone de una colección de casos colaborativa a nivel europeo (Eudragene), lo cual aumenta la eficiencia de este tipo de estudios. El estudio Eudragene financiado por la Unión Europea, y considerado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como prioritario, pretende conocer las bases genéticas de algunas reacciones adversas, entre ellas la agranulocitosis. En este momento y después de un largo periodo de recogida de casos se están llevando a cabo los análisis de genoma completo para identificar variantes genéticas que pudieran asociarse con las reacciones adversas de interés. Se pretende crear un recurso abierto con información genética y clínica para uso de los investigadores y de las instituciones sanitarias.

Para la mayoría de los fármacos, el mecanismo de la agranulocitosis es desconocido. Los factores genéticos pueden influir en la predisposición a desarrollar esta enfermedad. Se estima que la mayoría de las agranulocitosis se producen después de una sensibilización previa, como consecuencia de una susceptibilidad individual (idiosincrasia), por un mecanismo inmunoalérgico independiente de la dosis². La agranulocitosis puede ser de origen central, con afectación de la granulopoyesis, o

periférico, con lesión de los granulocitos maduros. Los medicamentos pueden producir agranulocitosis por tres mecanismos: 1. Citotoxicidad directa sobre la médula ósea o sobre la célula. Por ejemplo, los citostáticos. 2. Baja tolerancia o menor umbral al efecto. Sensibilidad anormal de los precursores mieloides a concentraciones terapéuticas del fármaco o sus metabolitos. 3. Inmunológico, por hipersensibilidad alérgica. Por ejemplo, la dipirona. Existe un tiempo de latencia entre la exposición al fármaco y la aparición clínica de su efecto tóxico. La duración del período de latencia varía con el grado de madurez de la célula y la velocidad de producción de nuevos granulocitos. Algunos individuos muestran patrones metabolizadores lentos (acetiladores lentos)¹, por lo que están predispuestos a mostrar concentraciones plasmáticas más elevadas de ciertos fármacos, lo que puede determinar toxicidad medular. Cualquier fármaco que pueda deprimir la médula ósea y causar aplasia o hipoplasia es capaz de producir agranulocitosis. Algunos fármacos lo producen en todos aquellos pacientes a los que son administradas a dosis altas, mientras que otros agentes producen reacciones idiosincrásicas que sólo afectan a individuos susceptibles. Los mecanismos que causan neutropenia no son completamente conocidos. En algunos casos la neutropenia ocurre después de una exposición prolongada, como resultado de una disminución de la producción de neutrófilos por hipoplasia de la médula ósea. En otros casos es necesaria una exposición repetida pero intermitente. Esto sugiere un mecanismo autoinmunitario. Algunos fármacos actúan como un hapteno e inducen la formación de anticuerpos. Este mecanismo ocurre con fármacos como sales de oro o fármacos antitiroideos. Además, los fármacos pueden formar inmunocomplejos que atacarían a los neutrófilos. Esto ocurre, por ejemplo, con la quinidina. Otro mecanismo es la inhibición directa de la mielopoyesis. El ácido valproico, la carbamazepina y los antibióticos betalactámicos entrarían dentro de este grupo. En la médula ósea, estos agentes inhiben la formación de colonias granulocíticas en relación con la dosis de exposición.

1.2. CLASIFICACIÓN DE LAS NEUTROPENIAS.

Las neutropenias pueden clasificarse, desde un punto de vista etiopatogénico, en las debidas a disminución de la producción de granulocitos, por desplazamiento del *pool* circulante al marginal o tisular, por aumento de la destrucción periférica, o por una combinación de dichas causas. Se aconseja clasificarlas en primarias o idiopáticas, entre las que se incluyen los trastornos congénitos y las neutropenias de causa desconocida, y secundarias, cuando se puede identificar la causa (tabla I).

TABLA-I Clasificación de las neutropenias

Primarias
Congénitas
Agranulocitosis infantil grave (síndrome de Kostman)
Mielocatexis/neutropenia con leucocitos tetraploides
Síndrome de Chediak-Higashi
Disgenesia reticular
Disqueratosis congénita
Síndrome de Schwachman-Diamond-Oski
Neutropenia asociada a alteraciones inmunológicas
Neutropenia cíclica
Neutropenia familiar benigna
Adquiridas
Neutropenia autoinmunitaria
Aplasia pura de células blancas
Neutropenia benigna crónica de la infancia
Neutropenia crónica idiopática
Secundarias
Postinfecciosa
Inducida por fármacos
Isoinmunitaria o aloinmunitaria
Asociada a anomalías inmunológicas
Asociada a trastornos metabólicos
Por aumento de marginación
Deficiencia nutricional
Hiperesplenismo

Fuente: Elaboración propia

1.2. Neutropenias primarias congénitas

Agranulocitosis infantil: Neutropenia intensa que se diagnostica poco después del nacimiento por infecciones graves y recurrentes.(síndrome de Kostman) Se debe a un trastorno en la maduración de progenitores granulocíticos, con hipoplasia mieloide y paro madurativo en el promielocito en la médula ósea. Respuesta al G-CSF.

Mielocatexis: Neutropenia y signos de dishemopoyesis. Alteración, además, de la función de los neutrófilos. Elementos binucleados o tetranucleados en las células maduras de la línea granulocítica, siendo normal la de los más inmaduros.

Síndrome de Chediak-Higashi: Síndrome congénito raro que asocia albinismo oculocutáneo, nistagmo y alteración neurológica progresiva (afectación de las células de Schwann). Presenta neutropenia leve o moderada con granulaciones de gran tamaño en el citoplasma de los leucocitos que corresponden a liposomas gigantes. Herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por infecciones recurrentes seguidas por una segunda fase de proceso linfoproliferativo de pronóstico fatal. El único tratamiento curativo es el trasplante de médula ósea en fase precoz.

Disgenesia reticular: Agranulocitosis más hipoplasia linfoide y displasia tímica. Niveles bajos de IgA e IgM. Series mieloide y linfoide muy escasas y displásicas. El único tratamiento es el trasplante de médula ósea.

Disqueratosis congénita Ligado al cromosoma X: Neutropenia moderada con alteraciones cutáneas. Médula ósea hipocelular Síndrome de Schwachman-Neutropenia, displasia metafisaria e insuficiencia pancreática. Los pacientes presentan infecciones, esteatorrea, Diamond-Oski estatura corta y gran variedad de alteraciones físicas (estrabismo, paladar hendido, sindactilia, microcefalia). Se asocia a trombopenia (60%) y anemia megaloblástica (10%). Además de la neutropenia presentan alteraciones en el quimiotactismo. La neutropenia responde a G-CSF.

Neutropenia asociada a anomalías inmunológicas: Neutropenias asociadas a hipogammaglobulinemia, defectos de células T, anomalías inmunológicas de células *natural killer*. Estos niños presentan infecciones frecuentes, hepatosplenomegalia y retraso en el crecimiento.

Neutropenia cíclica: Es un proceso frecuente. Herencia autosómica dominante. Neutropenia grave cada 2-4 semanas. Incidencia variable de complicaciones infecciosas. Tratamiento con G-CSF, que no altera el patrón cíclico de la enfermedad pero acorta las fases de neutropenia y su intensidad.

Leucopenia familiar benigna: Recuentos leucocitarios entre 2.100 y 2.600/ μ l sin propensión a infecciones. Médula ósea normal. Herencia autosómica dominante. Se observa en algunas familias y determinados grupos étnicos (individuos de etnia negra americanos y africanos, judíos yemenitas), rasgo de transmisión hereditaria dominante que no debe considerarse una enfermedad.

1.3. Neutropenias primarias adquiridas

Neutropenia autoinmunitaria: Se encuentra de forma aislada o asociada a otras enfermedades autoinmunitarias, infecciones, fármacos... La neutropenia es de moderada a grave, acompañada generalmente de monocitosis. Celularidad medular aumentada con paro madurativo tardío. Se observa hepatosplenomegalia en la mitad de los pacientes. La detección de anticuerpos específicos contra antígenos de los neutrófilos es útil para el diagnóstico, pero su negatividad no lo excluye. Inmunocomplejos presentes en un tercio de los pacientes. El tratamiento depende de la gravedad de la neutropenia. Pueden usarse corticoides o gammaglobulinas a dosis altas.

Aplasia pura de células blancas: En el 70% de los casos se asocia con un timoma. En la médula ósea hay ausencia casi completa de precursores mieloides, y el resto de

las series hematológicas está conservado. La extirpación quirúrgica del timoma está indicada, pero a veces no es suficiente. Pueden usarse corticoides, ciclofosfamida o ciclosporina A.

Neutropenia benigna crónica de la infancia: Es un estado crónico de depleción neutrófila madura con un aumento compensatorio en los granulocitos inmaduros en la médula ósea. Es un mecanismo autoinmunitario con presencia de anticuerpos antineutrófilos en un 98% de los casos. Médula ósea normal o hiper celular con paro madurativo a nivel de cayado o metamielocito. Es una neutropenia transitoria que se recupera antes de los 4 años de edad. No existe historia familiar. Presentan un ligero aumento de infecciones piógenas, pero no tan graves como en las neutropenias de origen central.

Neutropenia crónica idiopática: Neutropenia crónica que no se puede encuadrar en alguna de las categorías anteriores. Médula ósea normocelular o hipocelular, con paro madurativo en mielocito y metamielocito. Es frecuente la monocitosis periférica.

1.4. Neutropenias secundarias

Neutropenia infecciosa: Las más frecuentes son las secundarias a infecciones víricas, y dentro de ellas secundarias a varicela, mononucleosis, rubéola, hepatitis A y B, citomegalovirus, gripe o enfermedad de Kawasaki. Es una neutropenia transitoria, aunque puede durar unas semanas. Se observa en el 70% de los pacientes con sida. A veces se asocia con infecciones bacterianas (*Staphylococcus aureus*, neumococos, brucelosis, tuberculosis, salmonelosis) o protozoos (leishmaniasis, paludismo). Predomina la destrucción periférica y hematopoyesis ineficaz. En infecciones crónicas que causan esplenomegalia (tuberculosis, brucelosis, malaria, fiebre tifoidea...), la neutropenia se produce por secuestro esplénico.

Neutropenia inducida por fármacos: La lista de fármacos que pueden producir neutropenia es muy extensa. Los más frecuentemente implicados son las fenotiazinas,

las penicilinas semisintéticas, los antiinflamatorios no esteroideos, los derivados de la aminopirina y los fármacos antitiroideos.

Neutropenia isoimmunitaria: Se produce en neonatos y es debida al paso transplacentario de anticuerpos antineutrófilos producidos por la madre tras la sensibilización por antígenos del padre. Generalmente se resuelve en 12-15 semanas con el aclaramiento y neutralización de los anticuerpos.

Neutropenia asociada a otros trastornos Inmunológicos: Lupus eritematoso sistémico (en un 50%, generalmente leve o moderada, pero que predispone a un aumento de las infecciones), artritis reumatoide, síndrome de Felty, timomas, etc.

Neutropenia secundaria a hiperesplenismo: Se acompaña de trombopenia y anemia. No es lo suficientemente intensa para causar síntomas.

Neutropenia por marginación aumentada (seudoneutropenia): En pacientes sometidos a diálisis, quemaduras, reacciones transfusionales, etc. Las células permanecen adheridas al endotelio vascular por activación del complemento.

Neutropenia relacionada con trastornos metabólicos: En cetoacidosis y enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo b.

Neutropenia por deficiencia nutricional: En los déficits nutricionales y otros estados patológicos asociados a una carencia de vitamina B12, folatos o de cobre pueden observarse neutropenias por mielopoyesis ineficaz A II.(21)

Es importante señalar que existen muchos fármacos asociados a agranulocitosis para mi trabajo me interesa mucho la agranulocitosis producido por el metamizol.

Por ello, el objetivo general del presente trabajo es conocer si el metamizol produce agranulocitosis

Los objetivos específicos serían:

1. Conocer la fuerza de la asociación.
2. Conocer la influencia del sexo y de la edad.
3. Conocer otros factores que influyen en la asociación.

2. Métodos de la investigación

Una metodología es aquella guía que se sigue a fin realizar las acciones propias de una investigación. En términos más sencillos se trata de la guía que nos va indicando qué hacer y cómo actuar cuando se quiere obtener algún tipo de investigación. En el contexto de la investigación son muchas las metodologías que es posible seguir, sin embargo, existen 2 grandes grupos que incluyen a otras más específicas. Se trata de la metodología de investigación cuantitativa y la cualitativa. La metodología cuantitativa es aquella que permite la obtención de información a partir de la cuantificación de los datos sobre variables, mientras que la metodología cualitativa, evitando la cuantificación de los datos, produce registros narrativos de los fenómenos investigados.

2.1. Diseño del estudio

El estudio que se realiza es de tipo observacional. Se trata de un estudio caso-no caso que tiene una lógica similar a los estudios de casos y controles. Se trata de un estudio llevado a cabo en la base de datos sobre reacciones adversas de la OMS (Vigibase). Los datos para el estudio del riesgo de asociación metamizol y agranulocitosis y los restos medicamentos que lo producen fueron obtenidos a partir de las informaciones disponibles en “Vigibase”, datos recogidos hasta 1 de junio 2012. Los informes se codifican, se publican todas las reacciones adversas por ejemplo metamizol por países miembros, grupos de edades y por sexo.

En los análisis de farmacovigilancia, los algoritmos de minería de datos se han desarrollado para identificar las drogas asociadas a eventos adversos como las señales que se reportan con más frecuencia de lo esperado por la estimación de frecuencia de los informes previstos sobre la base de información sobre todos los medicamentos y todos los eventos en la base de datos. La relación de los informes proporcional (PRR) , la relación entre la presentación de informes de posibilidades (ROR) , el componente de información (CI) , y lo empírico media geométrica de Bayes (EBGM) son ampliamente utilizados, y de hecho , se emplea en la actualidad los Medicamentos y

Salud de la Agencia Reguladora de productos (MHRA) del Reino Unido, el Centro de Farmacovigilancia de Holanda, la Organización Mundial de la Salud (OMS), y la FDA, respectivamente.

Todos estos algoritmos de extraer las reglas de decisión para la detección de señales y/o calcular los resultados para medir la asociación entre las drogas y los efectos adversos de un dos por dos tipos de tabla de frecuencia de los cargos que implican la presencia o ausencia de un medicamento en particular y de un evento en particular ocurra en los informes de casos.

2.1.1. Vigibase

El objetivo principal de la OMS Programa de Monitoreo Internacional de Medicamentos, que comenzó en 1968, es identificar a la mayor brevedad las posibles señales de farmacovigilancia. El programa cuenta con más de 80 países miembros de todas las partes del mundo, contribuyendo cada caso los informes de seguridad (ICSR) a la ICSR Mundial de la OMS Sistema de base de datos, VigiBase. VigiBase se mantiene y se desarrolla en nombre de la OMS por el Uppsala Monitoring Centre (UMC), situado en Uppsala, Suecia. El sistema de base de datos incluye el ICH E2B base de datos de ICSR compatible, Diccionarios de Medicamentos de la OMS (WHO-DD y DDE), y los terminología médica de Reacción Adversa de la OMS (WHO-ART), Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), y el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA). Aparte de la gestión de datos y la calidad herramientas de aseguramiento, el sistema incluye un VigiBase basado en la web de información de herramientas, una señal automatizada proceso de detección de uso de la minería de datos avanzada, y servicios de búsqueda, a disposición del los países miembros y, previa solicitud, a otros las partes interesadas.

VigiBase es una gestión de base de datos relacional sistema (RDBMS) que es ODBC (Open Database conectividad) compatible y utiliza SQL para la base de datos de comunicación. Los RDMS residen en un servidor que es accesible a través de Cliente

Servidor aplicaciones, ODBC, y aplicaciones de Internet (con navegadores web estándar, como la interfaz). Las principales bases de datos en vigibase, además de la base de datos ICSR, incluyen los medicamentos, Diccionario de Drogas de la OMS (WHO-DD), y clasificaciones médicas terminología de la OMS-ART, CIE y MedDRA. Estas bases de datos son enlazadas, se describe en la sección de vocabulario controlado y Clasificaciones. vigibase se actualiza con ICSR entrantes en un continua base. Los centros nacionales se recomiendan el envío de informes por lo menos trimestralmente, la mayoría centros nacionales de cumplir con estas directrices, y en varias se informa con más frecuencia.

2.2. Análisis estadístico

Se han llevado a cabo estimaciones de las OR y del Componente de Información (IC). El componente de información se calcula a partir del logaritmo en base 2 de la OR (*reporting OR*)

2.2.1. I-Odds Ratio

Cálculo de la tasa de exposición

El primer cálculo a desarrollar es el de las tasas de exposición entre los sujetos casos y los controles, de acuerdo al siguiente planteamiento:

TABLA-II. Esquema básico de información en un estudio de casos y controles

Variable independiente	Variable dependiente		
	Presente	Ausente	TOTAL
Presente	a	b	F1 (a+b)
Ausente	c	d	F2 (c+d)
Total	C1 (a+c)	C2 (b+d)	N

Fuente: Elaboración propia con los datos de

$$\text{Tasa Exposición en casos} = \frac{a}{C_1} * 100 \text{ o bien } = \frac{a}{(a+b)} \quad \text{Tasa Exposición en controles} = \frac{b}{C_2} * 100$$

$$\text{o bien } = \frac{b}{(b+d)}$$

La valoración estadística de las tasas de exposición encontradas puede efectuarse mediante la aplicación de un test de comparación de proporciones, la que determinará si la diferencia existente puede o no se explicada por el azar (H_0) o por la presencia de la variable independiente en estudio (H_1)(9).

2.2.1.1. Cálculo de la razón de chances u Odds Ratio (OR)

En la literatura epidemiológica esta medida de riesgo es reconocida con las siguientes denominaciones: odds ratio, razón de disparidad, razón de desigualdades, razón de productos cruzados, riesgo relativo estimado, desigualdad relativa, razón de momios y otras más.

- Elaboración de los componentes de esta razón:

La "chance" (odds) de tener la enfermedad (Odds1), según se esté o no expuesto al factor corresponde a:

Odds1 = a/C1 (enfermos expuestos en relación con el total de enfermos)
c/C1 (enfermos no expuestos en relación con el total de enfermos)

Lo que equivale a: $Odds1 \equiv \frac{a/(a+c)}{c/(a+c)}$

Equivalentemente la "chance" de no tener la enfermedad, según se esté o no expuesto al factor (Odds2) corresponde a: $Odds1 \equiv \frac{b/C2}{d/C2}$

C2 del numerador: Sanos expuestos en relación con el total de sanos.
C2 del denominador: Sanos no expuestos en relación con el total de sanos).

Equivalentemente a: $Odds2 \equiv \frac{b/(b+d)}{d/(b+d)}$

Por tanto, el valor del odds ratio, que corresponde al cociente (razón) entre estas dos "chances (u Odds), corresponde a:

$$Odds \equiv \frac{a \times d}{a \times c}$$

Este indicador de riesgo es llamado también "razón de productos cruzados", aludiendo así a la distribución que adoptan en la tabla 2 x 2 los términos del numerador y denominador 4 . El valor calculado carece de unidades de medidas(9).

2.2.1.2. Interpretación del valor de OR calculado

Estrictamente hablando el odds ratio indica la magnitud de asociación entre exposición y outcome (en otras palabras, el riesgo de haber estado expuesto dada la enfermedad). Esta interpretación es compleja y difícil de entender, por lo que se

permite su interpretación considerando el riesgo asociado o no a la exposición. Como el odds ratio es un buen estimador del riesgo relativo (calculado en estudios prospectivos), se utiliza esta propiedad para facilitar la comprensión del indicador.

Si el cociente calculado determina un valor de 1, esto significa que no hay asociación entre las variables analizadas (la exposición positiva o negativa no hace diferencia respecto al riesgo de enfermar).

Un valor mayor que 1 indica una mayor frecuencia de exposición de la variable independiente entre los enfermos (casos). Por tanto, el factor actúa asociándose con un mayor riesgo de enfermar.

Finalmente, si el valor del OR calculado es inferior a 1, esto indica mayor frecuencia de exposición entre los sujetos sanos (controles). En este caso, la presencia del factor se asocia reduce el riesgo de enfermar (actuando como un factor de protección).

La valoración estadística de las asociaciones encontradas debe realizarse mediante el cálculo de los correspondientes intervalos de confianza.

De acuerdo con esto, la interpretación final del OR queda dada por el siguiente esquema:

TABLA III. Interpretación del valor de odds ratio

Valor odds ratio	Intervalo de confianza		Tipo de asociación
	Inferior	Superior	
1			No evidencia de asociación
Mayor de 1	>1	>1	Significativa, riesgo
Mayor de 1	< 1	> 1	No significativa
Menor de 1	< de 1	< de 1	Significativa, protección
Menor de 1	< de 1	> de 1	No significativa

Fuente:elaboración propia

Para el cálculo del intervalo de confianza se recurre a diferentes métodos. Uno de los más utilizados es el Woolf que utiliza la siguiente fórmula;

$$IC OR = (Ln OR) \pm Z \sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}$$

2.2.2. Componente de la Información (CI)

El componente de la Información (CI), originalmente introducida a través de la BCPNN (Red bayesiana propagación confianza neuronal), es una medida de la desproporción entre lo observado y los informes se espera de un par de drogas ADR. Un valor positivo IC indica que una determinada droga ADR se informó con más frecuencia de lo esperado, sobre la base de todos los informes en la base de datos. Del mismo modo, un valor negativo IC significa que el par de fármaco-ADR se informó con menos

frecuencia de lo esperado. Cuanto mayor sea el valor de la CI, más la combinación sobresale desde el fondo. El valor IC se calcula a partir de únicamente:

- el número total de informes en la base de datos (Ntot)
- el número total de informes sobre el término ADR (Nadr)
- el número de informes sobre la droga (Ndrug), y
- el número total de informes sobre el fármaco específico-ADR par (Ncomb).

Nuevos informes pueden hacer que el IC aumenta o disminuye. Cuando la IC se calcula a partir de un gran número, un nuevo informe es menos probable que cause una fluctuación importante en el valor IC. El valor IC025 es el límite inferior de un intervalo de credibilidad del 95% para el CI. El intervalo de credibilidad proporciona información acerca de la estabilidad de un determinado valor IC: cuanto más estrecho sea el intervalo, mayor es la estabilidad. El IC no implica causalidad de una posible reacción adversa causada por un medicamento. El IC muestra la dependencia cuantitativa entre la ADR y la droga, basado en la presentación de informes a la base de datos ICSR Mundial de la OMS. Si el valor de IC aumenta con el tiempo y el valor IC025 es positivo, esto es sugestivo de una conexión entre el fármaco y la reacción adversa. Sin embargo, como explicaciones alternativas para lo positivo IC deben tenerse en cuenta, la evaluación clínica sigue siendo fundamental en la identificación de una señal.

El componente de información (CI) es la fuerza de la asociación entre una especificidad estado c en cada una de dos variable y es la forma logarítmica del factor simétrica que relaciona la probabilidad anterior y posterior:

$$IC \equiv \log_2 \frac{P(X \times Y)}{P(X) \times P(Y)}$$

Cuando el IC es positivo para un fármaco \pm ADR asociación, esto implica que el fármaco \pm par ADR se asocia más fuertemente que lo esperado, en comparación con el CI y los valores de CJ y el resto de la base de datos, el contrario se aplica a valores negativos, y IC valores cercanos a cero representan la independencia entre la droga y ADR \pm es decir, las probabilidades a priori y posterior son los mismos, obtener información adicional acerca de la droga no cambia la probabilidad de que el ADR estar presente en una especi ® el caso informe.

3. RESULTADOS

De un total de 7 332 991 de notificaciones incluidas en la base de datos “Vigibase” 10 873 correspondían a metamizol proponemos una tabla correspondiente a esta búsqueda:

Tabla IV- Informes de reacciones adversas del metamizol

Numero de combinaciones en consecuencia: 730

Número total de informes: 7 332 991

	Reacciones A	N comb	IC	IC_025	N_drug	N_adr	N_ Paises	N_dechall	N_rechall	N_fatal
Metamizol	Erupcion	1749	1.54	1.47	10873	404970	41	652	38	10
Metamizol	Prurito	1455	1.71	1.64	10873	299359	36	642	52	9
Metamizol	Urticaria	995	1.45	1.36	10873	245596	36	433	34	3
Metamizol	Erupcion eritematosa	907	1.58	1.49	10873	204390	30	341	36	18
Metamizol	Agranulocitosis	867	4.32	4.22	10873	28950	27	250	17	115
Metamizol	Shock anafilactico	463	3.19	3.06	10873	33842	31	201	15	34
Metamizol	Erupcion maculopapular	425	1.14	1	10873	129644	25	174	11	14
Metamizol	Edema facial	425	1.77	1.63	10873	83800	27	200	18	1
Metamizol	Angioedema	360	1.95	1.8	10873	62626	28	164	22	7
Metamizol	Hipotension	355	1.11	0.95	10873	111008	29	146	13	22
Metamizol	Leucopenia	350	1.96	1.8	10873	60464	21	80	3	44
Metamizol	Sindrome de SJ	200	2.48	2.27	10873	2386	17	28	2	21
Metamizol	Broncoespasmo	178	1.9	1.68	10873	32026	22	81	9	8
Metamizol	Reaccion Anafilactica	166	2.12	1.89	10873	25458	20	80	9	4
Metamizol	Edema	166	0.79	0.56	10873	64819	21	89	5	2
Metamizol	Reaccion Anafilactica	155	2.42	1.89	10873	25458	20	80	3	44
Metamizol	Insuficiencia Circulatoria	142	2.1	1.86	10873	22037	14	35	3	31
Metamizol	Intento de suicidio	131	1.76	1.5	10873	25916	5	5	0	0
Metamizol	Pancitopenia	115	1.9	1.63	10873	20485	11	21	2	40
Metamizol	Septicemia	110	1	0.72	10873	36918	11	11	2	53
Metamizol	Dermatitis	108	1.23	0.94	10873	30928	13	41	9	0
Metamizol	Edema labial	108	1.8	1.52	10873	20634	30	341	36	18
Metamizol	Edema laringeo	105	3.15	2.86	10873	7689	21	43	3	1
Metamizol	Erupcion fija	82	2.81	2.48	10873	7621	6	32	9	1
Metamizol	Eritema multiforme	76	1.43	1.09	10873	18832	17	21	4	0

Fuente:vigibase

Tabla V - Asociación de metamizol y agranulocitosis. Fuerza de la asociación (IC) por sexo

Sexo	N_comb	N_drug	N_adr	N_total	IC	IC_025
Femenino	531	6 219	15 158	4 144 470	4.52	4.39
Masculino	319	4 453	12 483	2 710 841	3.93	3.76
Desconocido	17	201	1309	477 680	4.06	3.29

Fuente: Datos de vigibase, elaboración propia

**Tabla VI. Asociación de metamizol y agranulocitosis. Fuerza de la asociación (IC)
por grupos de edad**

Grupo de Edades	N_comb	N_drug	Grupo de edades		IC	IC_025
			N_adr	N_total		
28 d- 23 meses	3	147	196	287 053	2.54	0.49
2-11 años	18	545	395	323 998	3.99	3.25
12 -17 años	31	493	399	190 213	4.36	3.81
18 - 44 años	204	4 111	5 313	1 488 752	3.75	3.55
45 - 64 años	240	2 776	8 423	1 551 784	3.95	3.76
65 -74 años	149	1 163	5 223	754 977	4.13	3.89
mas de 75 años	166	996	3 590	595 352	4.68	4.45
Desconocido	56	635	5 406	2 130 875	4.74	4.34

Fuente: vigibase

Tabla VII. Asociación de metamizol y agranulocitosis. Fuerza de la asociación (IC) por países

Países	N_comb	N_drug	N_adr	N_total	IC	IC_025
Espana	310	2 635	1 784	189 016	3.61	3.45
Suecia	21	31	1 274	121 760	4.71	4.02
USA	8	63	9 175	3 729 229	3.68	2.51
DEU	392	2 080	3 938	402 109	4.23	4.09
ITA	12	258	468	140 242	3.2	2.27
CHE	47	199	471	53 861	4.41	3.96
RUS	4	14	10	1 684	2.95	1.21
NLD	12	18	507	120 787	4.44	3.51
POL	5	73	54	9 440	2.58	1.06
YUG	7	144	69	9 515	2.28	1.02

Fuente: vigibase

De la búsqueda que hemos efectuado sobre el metamizol, hemos encontrados en total 10873 de casos de reacciones adversas (tabla I) que produce este medicamento, de los 10873 casos que se informaron 867 son casos de agranulocitosis y los 10006 son de otros tipos de reacciones adversas que produce, lo que representa un 7,97% de casos de agranulocitosis por metamizol.

Tabla de 2X2:

	Agranulocitosis	Otros RAM	
Metamizol	867	10006	10873
Otros fármacos	28083	7294035	7322118
	28950	7304041	7332991

R(OR)=22.5

Eligimos cinco tipos de reacciones adversas que más se producen por metamizol en orden de frecuencia respectivamente según lo que reportan los datos estadísticas que figuran en la (tabla I): 1-Erupción, 1749

2-Prurito, 1455

3-Urticaria, 995

4- Erupción eritematosa, 907

5-Agranulocitosis, 867

Tabla VIII- Reacciones por metamizol más frecuentes

Columna1	Columna2	Columna3	Columna4
Reacciones por metamizol que mas se producen			
		N_comb	
Erupcion		1749	
Prurito		1455	
urticaria		995	
erupcion eritematosa		907	
agranulocitosis		867	

Fuente vigibase elaboracion propia

De la búsqueda que hemos efectuado elegimos el IC de España y de Suecia para comparar los informes de reacciones adversas del metamizol, si mencionamos el IC de España es igual a 3,60 y la de Suecia 4,71.

Tabla IX. Asociación de metamizol y agranulocitosis. Comparación de la fuerza de la asociación (IC) entre España y Suecia

Países	N_comb	N_drug	N_adr	N_total	IC	IC_025
Espana	310	2 635	1 784	189 016	3.61	3.45
Suecia	21	31	1 274	121 760	4.71	4.02

Fuente vigibase elaboración propia

4. DISCUSION

Vigibase cubre varios millones de informes de casos sobre los eventos adversos. Farmacovigilancia tiene como objetivo la búsqueda de patrones previamente desconocidos y detectará automáticamente las señales importantes, es decir, drogas asociadas a los eventos adversos, a partir de esa base de datos de gran tamaño. Recientemente se han desarrollado herramientas de minería de datos, es decir, el PRR, ROR, la IC y EBGM, han tenido éxito en la detección de señales que no pudieron ser encontrados por la revisión de casos individuales y que merecen una investigación más en conjunto con vigilancia permanente. Estas herramientas se utilizan ahora rutinariamente en materia de farmacovigilancia, el apoyo a la detección de la señal y la toma de decisiones en las empresas, organismos reguladores, y los centros de farmacovigilancia.

Según informes en Vigibase, se reportan 7 322 991 casos de reacciones adversas por medicamentos, de esta cifra 7 304 041 son casos de otros tipos de reacciones adversas que se producen que no sea agranulocitosis lo que representa 99.7 %, 28950 son casos de agranulocitosis por todos los fármacos , 28083 son de agranulocitosis de los restos de fármacos , 867 son casos de agranulocitosis del metamizol y 10006 son casos de agranulocitosis por restos de los fármacos(19).

Si hacemos el calculo de ROR= $867 \times 7294035 / 28083 \times 10006 = 22,5$

Si calculamos el IC=4.32

Es importante señalar que casi todo fármaco, tiene una serie de efectos adversos a tener en cuenta, algunos extremadamente raros, otros relativamente frecuentes. No obstante, hay un efecto adverso, especialmente raro pero muy grave, que sembró la polémica y dio paso a la discordia entre países sobre su regulación, optando unos por su aprobación (con una vigilancia más o menos afortunada) y otros por su prohibición: La agranulocitosis por el metamizol.(19)

Con el IC igual 4.32 podemos decir que si hay riesgo asociado a agranulocitosis del metamizol.

Basando el resultado de la Tabla(IX) del IC de España y Suecia que tiene como valor respectivamente 3.61 , 4.71 podemos decir que existe riesgo asociado a agranulocitosis por el metamizol .

En España, el bajo riesgo de agranulocitosis no llevó a su prohibición, pero sí a una vigilancia estrecha de este raro efecto adverso unido al metamizol. Muchos son los médicos que comentan las bondades de dicho fármaco, tanto para el tratamiento de algunos tipos de dolor, como por su seguridad frente a hemorragias digestivas, y no entienden como un riesgo tan bajo de agranulocitosis pudo suponer la prohibición en otros países. Tanto es así, que países como Suecia, que inicialmente prohibieron el metamizol, terminaron aprobándolo más tarde.

La vigilancia y seguimiento en España de agranulocitosis por metamizol evidenciaron una frecuencia de agranulocitosis mucho más baja que en otros países donde se había dado la voz de alarma por este efecto adverso. Varios estudios de farmacogenética, que tratan de relacionar la respuesta a los medicamentos según los genes de la persona, evidenciaron que precisamente los anglosajones y escandinavos son mucho más vulnerables a este efecto adverso que los habitantes de los países mediterráneos y latinoamericanos. Lo que explica la gran diferencia entre estas poblaciones de agranulocitosis y, en parte, que muchos de estos países aún sigan utilizando el metamizol al ser el riesgo bastante más bajo que en otros países(11)(12).

La agranulocitosis inducida por medicamentos como lo hemos mencionado no es muy frecuente pero es muy grave de los casos que se reportan solamente de causa por metamizol para 27 países 115 fueron casos letal.

Se cita un estudio de(*Luisa Ibáñez, MD; Xavier Vidal, MD; Elena Ballarín, RN; Joan-Ramon Laporte, MD*) *Agranulocitos inducidos por fármacos:*

El total de seguimiento fue de 78.730.000 personas-año. Cuatrocientos cincuenta y cuatro posibles casos fueron identificados para su examen hematológico. Cincuenta y ocho pacientes fueron excluidos en esta etapa, dejando a 396 los casos confirmados de agranulocitosis (210 mujeres [53%]).

Los detalles sobre la comprobación de posibles casos y exclusiones pueden ser encontrados en <http://www.icf.uab.es/farmavigila/protocols> o [agranulodrugs.htm](http://www.icf.uab.es/farmavigila/protocols/agranulodrugs.htm). De los 396 casos confirmados, agranulocitosis se desarrolló en 123 durante el ingreso hospitalario, y 273 habían sido admitidos en un hospital a causa de agranulocitosis (casos de la comunidad). La incidencia anual de la enfermedad se mantuvo bastante estable durante el 22-años de seguimiento (que se describe en detalle en <http://www.icf.uab.es/farmavigila/protocols/agranulodrugs.htm>). La incidencia global fue de 5.02:1 millones y por año (3,46 para los casos de la comunidad). Entre los 396 casos, hubo 36 muertes, y la tasa de letalidad fue lo que 9,1% (para los casos de la comunidad, la tasa de letalidad fue del 7,0% [19 muertes entre las 273 personas, con una tasa de mortalidad de 0,24 por millón]). La incidencia aumenta con la edad, como 55% de los casos de la comunidad eran mayores de 65 años (Figura). La tasa de letalidad fue del 3,57% entre los de 25 a 44 años, 3,48% entre los de 45 a 64 años, y el 10,86% entre los mayores de 64 años.

Noventa y seis por casos de la comunidad (35%) fueron excluidos (que se describe en detalle en [http://www.icf.uab.es/farmavigila / protocolos / agranulodrugs.htm](http://www.icf.uab.es/farmavigila/protocolos/agranulodrugs.htm)), dejando así a 177 casos para el análisis de casos y controles. Quinientos ochenta y seis controles fueron entrevistados y se incluyeron en el análisis. Trescientos setenta y nueve tenían un trauma, 170 tenían emergencias médicas, y 47 han sido ingresados para cirugía electiva. Las tasas de uso de analgésicos, nonsteroidal fármacos anti-inflamatorios, antibióticos y otros fármacos de interés no fue diferente entre las distintas categorías de los controles (que se describe en detalle en <http://www.icf>. Las RUP (y el IC del 95%) asociado con ticlopidina (103,23 [12,73-837,44]), el dobesilato de calcio (77,84 [4,50 a 1346,20]), y los fármacos antitiroideos (52,75 [5,82 a 478,03])

eran altos, aunque los intervalos de confianza fueron amplios, ya que se basan en sólo un control de exposición a cada droga.

RUP se encontraron también en asociación con dipirona (25,76 [8,39 a 179,12]; 30 casos y los controles 9), espironolactona (19,97 [2,27 a 175,89]; 6 casos y controles 4), carbamazepina (10,96 [1,17 hasta 102,64]; 5 casos y el control 1),

sulfonamidas (8,04 [2,09-30,99]; 11 casos y 5 controles), y-lactámicos? antibióticos (4,71 [1,74-12,77]; 27 casos y 17 controles). La eritromicina había sido tomada por 4 casos y controles no (5 casos y controles 3 en el modelo incondicional, OR, 7,57 [1,12-51,14]), y fenitoína había sido tomada por 2 casos y el control de 1 (5 casos y 6 controles en el análisis no condicional, O, 11,62 [3,11-43,48]). No se observó asociación, ya sea en el análisis entre la exposición a la aspirina, acetaminofén o propifenazona y el riesgo de agranulocitosis.uab.es/farmavigila/protocols/agranulodrugs.htm).presenta el riesgo atribuible a la población de los fármacos para los que un OR significativo ha sido encontrado. Más del 16% de los casos fueron atribuidos a la dipirona, 12,01% y el?-Lactámicos antibióticos, 11,19% a la ticlopidina, un 7,21% a los fármacos antitiroideos, 5,44% a las sulfonamidas, 5.02% de dobesilato de calcio, 4,19% de diclofenaco, un 3,22% al espironolactona, un 2,57% a la carbamazepina, y 16,77% en conjunto de aprindine, cinepazide, el clopidogrel, carbimide calcio, eritromicina, sales de oro, mianserina, la fenitoína o pyrithyldione. En total, estos fármacos representaron el 68,6% de los casos.

La incidencia de la población atribuible a cada fármaco en particular fue inferior a 0,6:1 millones por año (Tabla 2). Los detalles sobre números de casos y controles expuestos a una lista de medicamentos seleccionados que no se encontró asociado con un riesgo de agranulocitosis se puede encontrar en <http://www.icf.uab.es/farmavigila/protocolos/agranulodrugs.htm>.

La agranulocitosis no es algo que aparezca exclusivamente con el metamizol, de hecho, ocurre de forma más frecuente en otros fármacos, también como podemos ver

en la Tabla (VIII) aparece en quinto lugar por detrás de otros tipos de reacciones adversas que produce el metamizol. Si añadimos a ello que hay buenas alternativas al metamizol para el tratamiento del dolor, países como Suecia y Estados Unidos no tardaron mucho tiempo en prohibir dicho medicamento. Posteriormente, varios países de la Unión Europea fueron eliminando el metamizol entre su arsenal terapéutico llegando a más de 30 los países en los que está actualmente prohibido(11) .

En España, el bajo riesgo de agranulocitosis no llevó a su prohibición, pero sí a una vigilancia estrecha de este raro efecto adverso unido al metamizol. Muchos son los médicos que comentan las bondades de dicho fármaco, tanto para el tratamiento de algunos tipos de dolor, como por su seguridad frente a hemorragias digestivas, y no entienden como un riesgo tan bajo de agranulocitosis pudo suponer la prohibición en otros países. Tanto es así, que países como Suecia, que inicialmente prohibieron el metamizol, terminaron aprobándolo más tarde(11)(12).

La vigilancia y seguimiento en España de agranulocitosis por metamizol evidenciaron una frecuencia de agranulocitosis mucho más baja que en otros países donde se había dado la voz de alarma por este efecto adverso. Varios estudios de farmacogenética, que tratan de relacionar la respuesta a los medicamentos según los genes de la persona, evidenciaron que precisamente los anglosajones y escandinavos son mucho más vulnerables a este efecto adverso que los habitantes de los países mediterráneos y latinoamericanos. Lo que explica la gran diferencia entre estas poblaciones de agranulocitosis y, en parte, que muchos de estos países aún sigan utilizando el metamizol al ser el riesgo bastante más bajo que en otros países(11)(12)

5. Conclusiones

1. El metamizol presenta una asociación muy fuerte con la aparición de agranulocitosis.
2. La asociación es más fuerte en mujeres.
3. La asociación es más fuerte en los grupos de más edad.
4. El hecho de que la fuerza de la asociación, valorada a través del IC, sea mayor en Suecia que en España, sería congruente con la idea de que habría una mayor susceptibilidad a estas reacciones en los países nórdicos.
5. La base de datos Vigibase es una herramienta útil para hacer una primera aproximación al conocimiento de los riesgos de los medicamentos.

6- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1-A. Bate á M. Lindquist á I. R. Edwards á S. Olsson R. Orre á A. Lansner á R. M. De Freitas” A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation”. *Eur J Clin Pharmacol* (1998) 54: 315 ± 321.
- 2-Banchero P, Giachetto G. Agranulocitosis inducida por medicamentos. *Arch Pediatr Urug* 2002;73:76-9.(<http://www.elsevier.es/en/node/2031563>).
- 3-Delamothe T (1992) Reporting adverse drug reactions. *Br Med J* 304: 465.
- 4-Distenfeld A. Agranulocytosis. Nueva York: New York University School of Medicine, 2003.
- 5-Dominguez- Gil A .Acontecimientos adversos por medicamentos:Una patología emergente. *Farm Hosp* 2000 .24 :258-266.
- 6- El médico interactivo. Alteración del hemograma: serie blanca (I)http://www.elmedicointeractivo.com/formacion_acre2006/temas/tema6/adb3.htm2008
- .7-Faich GA .Adverse drug reaction-monitoring.*N Engl J Med* 1986 :314: 1589.
- 8-Finney DJ (1974) Systematic signalling of adverse reactions to drugs. *Methods Inf Med* 13: 1±10.
- 9-Gloria Manso,Agustin Hidalgo, Alfonso Carvajal, Francisco Jose de Abajo. Los primeros 25 años de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano.Bases de epidemiologicas de farmacovigilancia . 2010; p.47-55.
- 10-Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte J-R. Agranulocytosis associated with dipyrrone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;60:821-829.
- 11-Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte J-R. Agranulocytosis associated with dipyrrone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;60:821-829.
- 12-International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. The design of a study of the drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia. *Eur J Clin Pharmacol*.1983;24:833-836.

- 13-Joan-Ramon Laporte. Principios básicos de investigación clínica. La observación Clínica y razonamiento causal; p. 14-29.
- 14-Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelon JM, et al. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl.* 1996;60:23-30.
- 15-Kaufman,David W ; Shapiro,Samuel. Epidemiology assessment of drug induced disease.The Lancet 2000.Volume 356. 1339-1343.
- 16-Kelly JP, Kaufman DW, Shapiro S. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to the use of cardiovascular drugs: the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;49:330-341.
- 17-Laporte JR, Carne X. Estudios de cohortes en farmacovigilancia. En:JR Laporte G Tognoni. Principios de Epidemiología de Medicamentos, Segunda ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993: 171- 97.
- 18-LaporteJR,Tognoni G. Principios de Epidemiología del medicamento.Barcelona:Editorial Masson-Salvat 2007 p.95-106.
- 19-Los bases de Datos en internet “ Vigibase” .Los informes hasta 1 junio 2012. Disponible:<http://www.umcproducts.com/DynPage.aspx?id=73590&mn1=1107&mn2=1132>.
- 20-Luisa Ibáñez, MD; Xavier Vidal, MD; Elena Ballarín, RN; Joan-Ramon Laporte, MD. Population-Based Drug-Induced Agranulocytosis.
- 21-Maldonado Eloy-García J, Sanz Alonso MA y Fontán Casariego G. Enfermedades del sistema leucocitario. Leucopenias y neutropenias. En: Farreras P, Rozman C, editores. Medicina interna. 14.a ed. Barcelona: Harcourt, 2000; p. 1893- 1900.
- 22-March I, Lazur FJ. Reacciones adversas medicamentosas. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVrevistas/ciencias/vo5_n2/Pdf/a02.pdf.
- 23-Rawlins M,Thompson J,Pothogenesis and drug reaction. En:Davies D,editors.Textbook of adverse drug reaction.Oxford:Oxford university ;1977 p.10.
- 24-Young NS. Agranulocytosis. *JAMA.* 1994;271:935-938.
- 25-van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie MR, et al. A population-based casecohort study of drug-associated agranulocytosis. *Arch Intern Med.* 1999;159:369-374.