

ANÁLISIS DEL PERFIL DE SEGURIDAD DEL METAMIZOL EN ESPAÑA

Trabajo de Fin de Grado en Medicina



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

AUTORA: Ana María Parra Díaz

TUTOR: Dr. Luis H. Martín Arias

Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología



CURSO 2021/2022

Valladolid, mayo 2022

ÍNDICE

1	RESUMEN.....	1
	Palabras clave.....	1
2	INTRODUCCIÓN.....	1
2.1	Farmacocinética	1
2.2	Mecanismo de acción.....	2
2.3	Indicaciones y usos	2
2.4	Reacciones adversas	3
2.5	Agranulocitosis	3
2.6	Situación actual en los distintos países.....	5
3	OBJETIVOS	6
4	MATERIAL Y MÉTODOS	6
5	RESULTADOS	9
5.1	Agranulocitosis con Metamizol. Búsqueda en FEDRA.	9
5.2	Agranulocitosis con Metamizol. Búsqueda en VigiBase.	11
5.3	Hipotensión con metamizol. Búsqueda en FEDRA.....	12
5.4	Agranulocitosis con Clozapina. Búsqueda en FEDRA.....	12
5.5	Hepatopatía con paracetamol. Búsqueda en FEDRA.....	13
5.6	Búsqueda global en VigiBase.	14
6	DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	14
7	CONCLUSIONES.....	18
8	BIBLIOGRAFÍA.....	19
9	ANEXOS.....	21

1 RESUMEN

Introducción: El metamizol es el analgésico no opioide más utilizado en nuestro país tras el paracetamol. En la actualidad existe una gran controversia sobre su uso. Ha sido retirado de algunos países por su asociación con agranulocitosis, una reacción de tipo idiosincrásico potencialmente mortal, mientras que en otros muchos se sigue comercializando, en algunos sin receta.

Objetivo: Determinar si existe una relación significativa entre metamizol y agranulocitosis y entender las distintas normativas en cuanto a la comercialización del fármaco que han adoptado los diferentes países en base a dicha relación.

Material y métodos: Estudio observacional caso/no-caso, a partir de una tabla 2x2, para realizar un análisis de desproporcionalidad entre los casos esperados y notificados para un fármaco y una reacción adversa al fármaco en una base de datos de Farmacovigilancia.

Resultados y conclusiones: Con los datos obtenidos de FEDRA y VigiBase se ha visto que existe una relación entre el metamizol y la aparición de agranulocitosis observándose cierta variabilidad geográfica. La mayoría son casos graves, predominando en el sexo femenino, y en los grupos de edad de adultos y ancianos. La mayoría de notificaciones se centran en tres países: Alemania, España y Suiza. Además, la medicación concomitante con metotrexato supone un aumento del riesgo.

Palabras clave: Metamizol. Dipirona. Agranulocitosis.

2 INTRODUCCIÓN

El metamizol o dipirona es un fármaco que pertenece a la familia de las pirazolonas. Se trata de un analgésico, antipirético, espasmolítico y con mínimo efecto antiinflamatorio a dosis habituales comercializado desde 1956 en nuestro país. (1,2)

En la actualidad existe una gran controversia sobre su uso y su seguridad, hasta el punto de que se ha prohibido en más de 20 países. (3)

2.1 Farmacocinética

La dipirona o metamizol es un derivado de la aminopirina, cuyo nombre químico es 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilsulfonato. (4)

Tras su administración, el metamizol se metaboliza en cuatro metabolitos, dos de ellos activos (4-metilaminoantipirina -4MAA- y 4-aminoantipirina -4AA-) y dos inactivos (4-formilaminoantipirina -4FAA- y 4-acetil-amino-antipirina -4-AcAA-). (2,4) (*ver anexo 1*).

Estos metabolitos tienen una eliminación predominantemente renal (90%). (3)

2.2 Mecanismo de acción

Su principal efecto analgésico y antipirético se debe a la reducción de la actividad de los nociceptores sensibles a la activación del dolor a nivel periférico. El metamizol inhibe la ciclooxigenasa (COX 3 principalmente, pero también COX 1 y COX 2) interrumpiéndose así la producción de tromboxano y prostaglandinas E1 y E2, productos implicados en la señalización del dolor e inflamación periférica, aunque se ha observado que a las dosis usadas en humanos el efecto antiinflamatorio no es significativo. (3,5)

Los efectos centrales analgésicos son mediados por su actividad sobre receptores endocannabinoides tipo 1 (CB1). La activación de estos receptores en las neuronas de la sustancia gris periacueductal conduce a la liberación presináptica de GABA lo cual reduce la excitabilidad de las neuronas postsinápticas que integran y procesan la información sobre dolor e inflamación.

A nivel del asta dorsal el metamizol activa receptores tipo TRPA1 y actúa como un antagonista, de manera que reduce la transmisión de las señales nociceptivas que llegan a esta porción de la medula espinal.

El metamizol produce además la inhibición de las neuronas ubicadas en el núcleo ventroposteromedial del tálamo el cual es centro de integración de señales nociceptivas. La actividad de este núcleo se ha relacionado directamente con el desarrollo de la migraña lo que permite explicar los efectos antimigrañosos del medicamento.

También a nivel periférico activa la óxido nítrico sintasa aumentando la producción de óxido nítrico produciendo efecto analgésico. Así mismo induce la apertura de canales de ATP dependientes de potasio, lo que lleva a una hiperpolarización de la neurona primaria o nociceptor, que provoca su desensibilización causando efecto analgésico. (3)

Además, inhibe el calcio intracelular en las células del músculo liso mediante la inhibición de la función de la fosfolipasa C mediada por receptor acoplado a proteína G, lo que explica su actividad espasmolítica. A nivel intestinal conduce a una reducción de las contracciones intestinales producidas por el plexo mientérico. (3,5)

2.3 Indicaciones y usos

- Tratamiento del dolor agudo moderado o intenso postoperatorio o postquirúrgico por si solo o en combinación con uno o varios AINE o con analgésicos opioides.
- Tratamiento del dolor de tipo cólico, siendo uno de los analgésicos de primera elección en el manejo del cólico renal o biliar por su actividad espasmolítica.

- Tratamiento de la crisis migrañosa con o sin aura.
- Tratamiento de la odontalgia.
- Tratamiento del dolor tumoral.
- Tratamiento de la fiebre alta que no responde a otros antitérmicos. (2,4,6)

Sin embargo, debe considerarse como un fármaco de segunda elección y no debe utilizarse en períodos prolongados, de más de una semana. (7)

2.4 Reacciones adversas

Las reacciones de hipersensibilidad leves (picor, quemazón, enrojecimiento o hinchazón de piel y mucosas, dificultad para respirar y molestias gastrointestinales) pueden progresar hasta formas graves (urticaria generalizada, angioedema, broncoespasmo grave y alteraciones del ritmo del corazón o hipotensión). Como factores de riesgo están los antecedentes de alergias previas, la intolerancia al metamizol y a otros analgésicos no opioides, y el uso en pacientes con asma bronquial. (4,6)

La anafilaxia se ha visto que es una reacción adversa poco frecuente (5-10 casos por cada 100.000 pacientes expuestos) en comparación con otros medicamentos, siendo la agranulocitosis el efecto adverso más grave y potencialmente fatal del metamizol. (4)

Tanto la anafilaxia como la agranulocitosis pueden aparecer en cualquier momento tras iniciar el tratamiento y no muestran relación con la dosis administrada. (2)

También están asociadas con el metamizol reacciones adversas de tipo cardiovascular. De estas destaca la hipotensión arterial, que puede llegar a ser grave (encontrándose un caso de hipotensión arterial grave por cada 3000 pacientes). Son factores de riesgo para la hipotensión por metamizol la infusión intravenosa rápida y la administración en bolos, por lo cual deben evitarse. (4)

Además, se debe retirar el fármaco si aparecen signos de daño hepático (náuseas, vómitos, fiebre, cansancio, falta de apetito, ictericia, dolor abdominal) dado que se ha notificado inflamación del hígado en pacientes que toman metamizol. (6)

2.5 Agranulocitosis

Se define la agranulocitosis inducida por metamizol como un recuento de granulocitos inferior a 500/ μ L.

Existen diferentes fármacos capaces de provocar agranulocitosis. En el caso de los agentes citotóxicos utilizados en la terapia del cáncer, como el metotrexato o la azatrioprina, el efecto depende de la dosis del fármaco produciéndose una reducción

progresiva del número de neutrófilos, de manera que la agranulocitosis se puede anticipar siendo la neutropenia el factor limitante de esta terapia. (8)

A diferencia de los anteriores, hay otros fármacos (no citotóxicos) como el metamizol en los que la aparición de agranulocitosis no es debida a un efecto tóxico del fármaco, sino que tiene un origen inmunoalérgico, considerándose una reacción adversa medicamentosa (RAM) de tipo B o idiosincrática, es decir, aquella que es independiente de la acción farmacológica, de la dosis o de la forma de administración del fármaco, que no se puede predecir, de incidencia baja y alta morbimortalidad. Además, aunque aproximadamente la mitad de los casos ocurren durante la primera semana de tratamiento con metamizol puede haber una latencia de hasta varios meses, lo que dificulta la identificación de asociación. (4,9)

El número de casos de agranulocitosis tras el tratamiento con metamizol se ha incrementado en los últimos años en España de forma paralela al aumento de su consumo. Tras la revisión de los casos de agranulocitosis notificados en el Sistema Español de Farmacovigilancia el 30 de octubre de 2018 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una nota informativa para profesionales sanitarios para proteger a los pacientes de esta reacción adversa. En ella, recuerda que el metamizol es un medicamento sujeto a prescripción y recomienda:

- Utilizarlo solo en tratamientos de corta duración a la dosis mínima eficaz vigilando la aparición de sintomatología indicativa de agranulocitosis y realizando controles hematológicos periódicos en caso de tratamientos prolongados (de más de 7 días). Esto se debe a que, aunque a pesar de que la agranulocitosis puede aparecer en cualquier momento del tratamiento, en más de la mitad de los casos notificados, la duración del mismo fue superior a una semana.
- Llevar a cabo una anamnesis detallada antes de prescribir el medicamento para evitar su uso en pacientes con factores de riesgo de agranulocitosis. Entre los factores de riesgo se incluye la edad avanzada.
- Informar al paciente de que interrumpa el tratamiento en caso de aparición de signos o síntomas sugestivos de agranulocitosis.
- No utilizar metamizol en pacientes en los que no sea posible realizar controles (p ej. población flotante). (1)

Sin embargo, esta nota informativa presentaba diversas insuficiencias. En primer lugar, no se incluían las indicaciones aprobadas para el uso de metamizol, lo que puede promover que se utilice para tratar para cualquier tipo de dolor, como el dolor crónico, el cual requiere pautas de tratamiento de larga duración.

En cuanto a la indicación de realizar controles hematológicos en tratamientos de más de 7 días, esto no es realista ya que, al ser un fármaco que se consume mucho, dichos controles supondrían un elevado consumo de recursos; además, no especifica con qué frecuencia hay que realizar los controles y la agranulocitosis en el 40% de los casos aparece en la primera semana de tratamiento.

La nota informativa no incluye como factor de riesgo de agranulocitosis las alergias y la edad como factor de riesgo es confusa ya que se puede entender como 65 años o más, mientras que la edad media de esta RAM es inferior a 60 años.

Por último, la referencia a población flotante es ambigua y puede dar lugar a confusión ya que por ejemplo en España, la población británica empadronada no estaría incluida dentro de este grupo y son población con un riesgo aparentemente mayor.

Por otro lado, al revisar las fuentes de información sobre los medicamentos que contienen metamizol se ha comprobado que ninguna de las fichas técnicas menciona que no se deba usar en pacientes en los que no se puedan realizar controles, en los prospectos dirigidos a los pacientes no se deja claro que sean medicamentos sujetos a prescripción, no se informa de la necesidad de receta y de que el uso sea a corto plazo, algunos incluyen indicaciones no aprobadas y todas las presentaciones inyectables superan la dosis diaria máxima recomendada. (10)

2.6 Situación actual en los distintos países

El metamizol fue fabricado por primera vez en Alemania en 1922; pero por su asociación con agranulocitosis fue retirado del mercado farmacéutico en 1965 en Australia, seguido de Dinamarca, Singapur, Jordania y Arabia Saudí. En Estados Unidos se retiró en 1977 y en Suecia en 1999. Sin embargo, sigue comercializado en muchos países del mundo, ya sea con receta (Bélgica, Alemania, Italia, Portugal, España y Suiza) o sin receta (Brasil, China, Israel, México, Polonia, Turquía y Rusia). (9,10)

En la Unión Europea está comercializado en 20 países. En España se comercializó en la década de 1950 y actualmente se vende solo o en combinación, siendo el analgésico no opioide más utilizado tras el paracetamol. (10)

En Alemania en los últimos años la prescripción de metamizol se ha incrementado más de 8 veces. Además, su uso aumenta con la edad. (8,11)

El metamizol fue el tercer analgésico más prescrito en Suiza entre 2006 y 2013.

En los países donde el metamizol se vende sin receta, se usa como una automedicación común y es el agente analgésico más consumido en pacientes con dolor crónico. Un

estudio poblacional transversal realizado en Brasil, donde el metamizol es de venta libre, reveló que el metamizol es la automedicación más utilizada. (ver anexo 2)

3 OBJETIVOS

- Determinar si existe una relación significativa entre el uso de metamizol y la aparición de agranulocitosis.
- Analizar las diferencias en cuanto a la normativa de comercialización del metamizol que existe entre los distintos países y establecer las razones por las que cada país ha adoptado unas medidas diferentes.
- Comparar la relación entre el metamizol y agranulocitosis con otras reacciones adversas del metamizol y con otros fármacos que producen agranulocitosis para determinar si existe un balance riesgo/beneficio a favor del uso del medicamento en relación con otras alternativas.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

El método utilizado para la realización de este trabajo consiste en un diseño observacional caso/no-caso. Este tipo de estudios se utiliza para calcular medidas de desproporcionalidad entre los casos esperados y notificados para un fármaco y una reacción adversa medicamentosa (RAM) en una base de datos de Farmacovigilancia.

Mediante este diseño, basándose en procedimientos matemáticos, se puede obtener un estimador de riesgo comparando la incidencia notificada de una RAM determinada entre individuos expuestos a un fármaco con la incidencia notificada entre los casos no expuestos. Las notificaciones que involucran al fármaco de interés se consideran casos, mientras que las notificaciones restantes no lo son. En ausencia de desproporcionalidad, se supone que la exposición al fármaco y la aparición de la RAM son fenómenos independientes, por lo que se esperaría que la proporción de notificaciones de RAM sea similar entre el grupo expuesto al fármaco y el no expuesto. La desproporcionalidad de una relación RAM-fármaco en una base de datos de Farmacovigilancia puede ser indicativa de una asociación entre ambos.

Para obtener la información se utilizó la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia Humana (SEFV-H) FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas), la cual contiene notificaciones de sospechas de RAM remitidas por profesionales sanitarios, ciudadanos y titulares de autorización de comercialización, además de casos procedentes de la revisión bibliográfica que realiza la Agencia Española del Medicamento. (12)

Con el objetivo de estimar la desproporcionalidad del metamizol en relación con la agranulocitosis, se realizó un análisis de desproporcionalidad calculando el estimador Odds Ratio Notificada (Reporting Odds Ratio, ROR) con un intervalo de confianza (IC) al 95%, así como la Razón entre Proporciones Notificada (Proportional Reporting Ratio, PRR) con un IC al 95% y la Ji-cuadrado (con corrección de Yates).

La ROR se define como la relación entre la razón de exposición al fármaco en las notificaciones que contienen la reacción de interés y la razón de exposición en el resto de notificaciones.

La PRR es la relación entre la proporción de notificaciones del fármaco que contienen la reacción de interés y la proporción de notificaciones de resto de fármacos que contienen dicha reacción.

La Ji-cuadrado (con corrección de Yates) compara lo esperado frente a lo observado con la finalidad de estudiar la asociación entre el medicamento y la reacción.

Para la estimación de los indicadores de desproporcionalidad se utilizó una tabla 2x2 siendo $ROR = [(a/b) / (c/d)]$, a = caso expuesto, b = caso no expuesto, c = no caso expuesto, d = no caso no expuesto. En cuanto a la razón de proporcionalidad $PRR = [(a/a+c) / (b/b+d)]$, a+c = expuestos, b+d = no expuestos. (13)

Se consideró un informe como “caso” cuando desarrollaba agranulocitosis como RAM y un caso “expuesto” cuando había tomado metamizol.

Para llevar a cabo el estudio se han considerado todas las notificaciones de reacciones adversas espontáneas notificadas entre el 1 de enero de 1983 (fecha de inicio de FEDRA) y el 16 de septiembre de 2021, utilizándose la fecha de alta. Además, se han recogido los casos en los que la notificación no se ha anulado y fue espontánea.

Tabla 1. Filtros utilizados en la búsqueda en FEDRA de agranulocitosis por metamizol.

RAM	(O) - Agranulocitosis (SMQ) - N
Fármaco	(O) - METAMIZOL (principio activo) - total
Fecha de alta	01/01/1983 - 16/09/2021
Tipo de notificación	Espontánea
Anuladas	No anuladas
Caso válido	Es caso válido

Se define como señal, según la OMS, a la información notificada sobre una posible asociación causal entre un acontecimiento adverso y el uso de un medicamento cuando dicha relación es desconocida o está pobremente documentada. Uno de los objetivos de la Farmacovigilancia es la detección precoz de señales y su evaluación.

El Comité de Seguridad de Medicamentos del Reino Unido, utiliza como estimador de desproporcionalidad la relación entre las proporciones de notificación (PRR) y consideran que una asociación es una señal cuando el PRR es > 2 , la $\chi^2 > 4$ y el número de notificaciones con la asociación (n) es > 4 .

El Organismo de Farmacovigilancia de Holanda, utiliza como estimador la odds ratio de notificación (ROR) y considera que se encuentran ante una señal cuando el límite inferior del IC al 95% de la ROR es superior a 1. (13)

En este estudio, para mayor seguridad en el establecimiento de la asociación como una “señal”, se han utilizado los dos criterios a la vez.

Además, las notificaciones se clasificaron por gravedad, sexo y grupo de edad.

Para obtener información de otras fuentes se hizo una búsqueda en VigiBase, base de datos mundial de la OMS de informes de seguridad de casos individuales. Es la base de datos de este tipo más grande del mundo, con más de 25 millones de informes de presuntos efectos adversos de medicamentos, presentados, desde 1968, por los países miembros del Programa de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional. (14)

Se hizo una búsqueda global para obtener datos a nivel mundial y una búsqueda de los casos en España y se calcularon de nuevo los estimadores de desproporcionalidad.

Las notificaciones, además de clasificarse por sexo, gravedad y grupo de edad, se clasificaron por distribución geográfica y por forma farmacéutica.

Como se ha visto, la hipotensión es otra RAM potencialmente grave relacionada con el metamizol. Para estudiar la asociación entre metamizol e hipotensión se utilizó de nuevo la base de datos FEDRA para hacer un diseño observacional caso/no.

Para la estimación de indicadores de desproporcionalidad se utilizó una tabla 2x2 y posteriormente se calculó el estimador ROR con un IC al 95% y la χ^2 .

Tabla 2. Filtros utilizados en la búsqueda en FEDRA de hipotensión por metamizol.

RAM	OR) Complejo de hipotensión en TC (PT); Hipotensión (PT); Hipotensión diastólica (PT); Hipotensión neonatal (PT); Hipotensión ortostática (PT); Hipotensión por diálisis (PT); Hipotensión por procedimiento terapéutico (PT); Hipotensión postprocedimiento (PT)
Fármaco	(O) - METAMIZOL (principio activo) - total
Fecha de alta	01/01/1983 - 16/09/2021
Tipo de notificación	Espontánea
Anuladas	No anuladas
Caso válido	Es caso válido

Hay que tener en cuenta que el metamizol no es el único fármaco que se ha relacionado con agranulocitosis, también otros como la clozapina se han así asociado con esta RAM. Para ver si la asociación entre metamizol y agranulocitosis es realmente relevante se estudió la asociación entre clozapina y agranulocitosis en FEDRA. Para ello se realizó un nuevo diseño observacional caso/no-caso, mediante una tabla 2x2 para calcular el estimador ROR con un IC al 95% y la chi2 y poder comparar los resultados con los obtenidos con el metamizol.

Tabla 3. Filtros utilizados en la búsqueda en FEDRA de agranulocitosis por clozapina.

RAM	(OR) Agranulocitosis (SMQ) – N
Fármaco	(OR) CLOZAPINA (principio activo) - Total
Fecha de alta	01/01/1983 - 16/09/2021
Tipo de notificación	Espontánea
Anuladas	No anuladas
Caso válido	Es caso válido

Por último, se estudió la asociación entre paracetamol y hepatopatía. El paracetamol, al igual que el metamizol, es otro analgésico muy utilizado, por lo que para el estudio es relevante ver las RAM provocadas por otros fármacos con utilidad similar al metamizol.

Se hizo una nueva búsqueda en FEDRA para realizar un diseño observacional caso/no-caso, una tabla 2x2 y así poder calcular el estimador ROR con un IC al 95% y la Chi 2, y comparar los resultados con los obtenidos con el metamizol.

Tabla 4. Filtros utilizados en la búsqueda en FEDRA de hepatopatía por paracetamol.

RAM	OR) Trastornos hepáticos relacionados con fármacos – búsqueda exhaustiva (SMQ) - N
Fármaco	OR) PARACETAMOL (principio activo) - Total
Fecha de alta	01/01/1983 - 16/09/2021
Tipo de notificación	Espontánea
Anuladas	No anuladas
Caso válido	Es caso válido

5 RESULTADOS

5.1 Agranulocitosis con Metamizol. Búsqueda en FEDRA.

Dentro del período seleccionado para el estudio, FEDRA recibió 380.526 notificaciones de sospecha de RAM por cualquier fármaco, de las cuales 7.647 correspondieron a fármacos con metamizol como principio activo, 506 de ellos sufrieron agranulocitosis y 7.141 no, lo que supone el 6,62%; mientras que de los 373.879 expuestos a otros medicamentos, 3.273 sufrieron agranulocitosis y 369.609 no, lo que supone el 0,88%.

Tabla 5. Relación entre agranulocitosis y el Metamizol a partir de datos de la base de datos FEDRA.

	CASO	%	NO CASO		
EXPUESTO	506	6,62	7.141	7.647	ROR, IC 95% = 8,00 (7,27 – 8,81)
NO EXPUESTO	3.272	0,88	369.607	372.879	PRR = 7,54, IC 95% (6,88 – 8,26)
TOTAL	3.778		376.748	380.526	Chi2 Yates = 2.510,29

Refiriéndonos al estimador ROR, un valor del mismo de 1 significa que la probabilidad de que una notificación contenga el fármaco de interés (metamizol) o no lo contenga es independiente de que contenga o no la reacción de interés (agranulocitosis). Pero si el límite inferior del IC al 95% es mayor que 1, se considera que la probabilidad de que una notificación contenga conjuntamente la reacción y el fármaco de interés es mayor de lo esperado en comparación con otras reacciones.

En este caso sale una ROR muy clara, muy superior a 1 (8,00) con un IC muy ajustado (7,27 - 8,81) por lo que se considera que la probabilidad de que una notificación contenga conjuntamente agranulocitosis y metamizol es mayor de lo esperado en comparación con otras reacciones.

En cuanto a la PRR, un valor de 2 significará que la proporción de notificaciones que contienen la reacción de interés (agranulocitosis) es independiente de que dicha notificación contenga o no el fármaco (metamizol). Pero si es mayor que 2 se considera que la proporción de notificaciones que contienen la asociación de interés es mayor de lo esperado con respecto a las notificaciones que contienen la reacción con otros fármacos.

En nuestra búsqueda el valor de la PRR también es significativo (7,54 con un IC al 95% de 6,88-8,26). Por lo tanto, se considera que la proporción de notificaciones de agranulocitosis por metamizol es mayor de lo esperado respecto a las notificaciones de agranulocitosis con otros fármacos.

Además, para considerarlo señal también cumple el criterio de tener una chi2 (Yates) mayor a 4 (la chi2 Yates tiene un valor de 2.510,29) y un tamaño muestral (n) mucho mayor a 4, ya que disponemos de 380.529 notificaciones.

Gravedad. La mayoría de las notificaciones se debieron a reacciones graves (97%) mientras que solo el 3% fueron reacciones no graves (*ver anexos 3 y 4*).

Sexo. Se observa un mayor número de casos en mujeres, con un 63% de las notificaciones, mientras que el 36% de los casos se dan en hombres (*ver anexos 3 y 5*).

Grupos de edad. El grupo de edad predominante son los adultos con un 51% de las notificaciones, seguidos de los ancianos con un 43% de los casos. Vemos que en

menores de 18 años los casos son excepcionales con un 2% en adolescentes y un 2% en niños y lactantes. También se observa que en todos los grupos de edad el sexo predominante es el femenino (ver anexo 3 y 6).

Notificador. El 62% de los casos fueron notificados por médicos (331 notificaciones) y el 29% por farmacéuticos (155 notificaciones), siendo las notificaciones por parte de los usuarios escasas, un 3% (16 notificaciones) (ver anexo 7).

Tipo de centro. La mayoría de los casos notificados, 438, provienen de hospitales y solo 49 notificaciones provienen de centros extrahospitalarios (ver anexo 8).

5.2 Agranulocitosis con Metamizol. Búsqueda en Vigibase.

Tabla 6. Notificaciones de metamizol y agranulocitosis a nivel mundial en la base de datos Vigibase

Nº observado	Nº esperado	Nº fco	Nº reacción	ROR ₀₂₅	ROR	N países	N fatal
1821	34	26856	34727	58.1	61.00	38	203

Tabla 7. Notificaciones de metamizol y agranulocitosis en España en la base de datos Vigibase

Nº observado	Nº esperado	Nº fco	Nº reacción	ROR ₀₂₅	ROR	N países	N fatal
551	24	5440	2025	31.8	35.3	1	43

A nivel global se obtuvieron resultados de 38 países. Se encontraron 1.821 notificaciones de agranulocitosis por metamizol, 34.727 notificaciones de agranulocitosis por cualquier fármaco y 26.856 notificaciones de RAM causadas por metamizol. Con estos datos se puede calcular el número de notificaciones esperadas por metamizol y agranulocitosis: $N^{\circ}_{esperado} = (N^{\circ}_{fco} \times N^{\circ}_{reacción}) / N^{\circ}_{total}$. Se obtuvieron 34 casos de agranulocitosis por metamizol esperados. El desenlace fue mortal en 203 casos.

Además, se obtuvo una ROR de 61 con un límite inferior del IC de 58,1, el cual es muy superior a 1, por lo que se considera que la probabilidad de que una notificación contenga conjuntamente agranulocitosis y metamizol es mayor de lo esperado en comparación con otras reacciones.

En España se encontraron 551 notificaciones de agranulocitosis por metamizol, esto no coincide exactamente con el valor obtenido en FEDRA (506) lo que puede deberse a duplicaciones. El número de notificaciones de agranulocitosis es de 2.025, el de RAM por metamizol 5.440 y el número de notificaciones esperado por la asociación de metamizol y agranulocitosis es de 24. El desenlace fue mortal en 43 ocasiones.

En cuanto al estimador ROR, el valor es de 35,3 con un límite inferior del IC de 31,8, el cual sigue siendo mucho mayor que 1, lo que indica asociación.

Distribución geográfica de las notificaciones. En cuanto a la búsqueda a nivel mundial la mayoría de las notificaciones, el 44,5%, provienen de Alemania, seguido de España con un 30,3% de las notificaciones y Suiza con un 13,9% (*ver anexo 9*).

Gravedad. La mayoría de las notificaciones se deben a casos graves (*ver anexo 10*).

Sexo. En cuanto al sexo, los datos son similares a los obtenidos en FEDRA, con un predominio del sexo femenino (*ver anexo 11*).

Grupos de edad. Predominan los casos en adultos jóvenes (18 - 44 años), seguidos de adultos (45 - 64 años) y en tercer lugar los mayores de 75 años. De nuevo los casos en adolescentes, niños y lactantes son muy pocos (*ver anexo 12*).

Forma farmacéutica. El metamizol se comercializa en forma de sal sódica o magnésica. La mayoría de las notificaciones se deben a la forma sódica (*ver anexo 13*).

5.3 Hipotensión con metamizol. Búsqueda en FEDRA.

De los 10.014 pacientes expuestos a metamizol, 246 de ellos sufrieron hipotensión y 9.768 no, lo que supone el 2,46%; mientras que de los 459.606 expuestos a otros medicamentos, 5.051 sufrieron hipotensión y 454.555 no, lo que supone el 1,10%.

Tabla 8. Relación entre hipotensión y metamizol a partir de datos de la base de datos FEDRA.

	CASO	%	NO CASO		
EXPUESTO	246	2,46	9.768	10.014	ROR, IC 95% = 2,27 (1,99 – 2,58)
NO EXPUESTO	5.051	1,10	454.555	459.606	Chi2 Yates = 161,96
TOTAL	5.297		464.323	469.620	

En este caso sale una ROR, no muy alta (2,27) con un IC al 95% de (1,99 – 2,58). Como el límite inferior del IC es superior a 1 se considera que la probabilidad de que una notificación contenga conjuntamente hipotensión y metamizol es mayor de lo esperado en comparación con otras reacciones.

Además, cumple el criterio de tener una chi2 (Yates) mayor a 4 (con un valor de 161,96) y un tamaño mastral (n) mucho mayor a 4, pues disponemos de 469.620 notificaciones.

5.4 Agranulocitosis con Clozapina. Búsqueda en FEDRA.

La clozapina fue el primer fármaco diseñado para el tratamiento de la esquizofrenia y los trastornos psicóticos típicos. Fue creado a finales de la década de 1950 con baja tasa de efectos adversos neurológicos extrapiramidales y mayor eficacia frente a otros antipsicóticos. Sin embargo, presenta frecuentes efectos adversos a otros niveles (sedación, hipotensión, hipertrigliceridemia, etc.) y a principios de los años 1970 se asoció a una serie de casos de agranulocitosis con resultado mortal en Finlandia y

Estados Unidos, por lo que se retiró del mercado en muchos países. A finales de 1980 se volvió a utilizar, pero para autorizar su comercialización, el laboratorio fabricante (Novartis) fue obligado a instaurar un protocolo de control hematológico para evitar la aparición de agranulocitosis mediante la retirada del fármaco inmediatamente tras ver un descenso de leucocitos en el paciente. (15)

Tabla 9. Relación entre agranulocitosis y clozapina a partir de datos de la base de datos FEDRA.

	CASO	%	NO CASO		
EXPUESTO	52	10,55	441	493	ROR, IC 95%= 11,91 (8,92–15,91)
NO EXPUESTO	3.725	0,98	376.301	380.026	Chi2 Yates = 458,50
TOTAL	3.777		376.742	380.519	

De los 493 pacientes expuestos a clozapina, 52 de ellos sufrieron agranulocitosis y 441 no, lo que supone el 10,55%; mientras que de los 380.026 expuestos a otros medicamentos, 3.725 sufrieron agranulocitosis y 376.301 no, lo que supone el 0,98%.

En este caso sale una ROR, muy significativa (11,91) con un IC al 95% de (8,92 – 15,91). Como el límite inferior del IC es muy superior a 1 se considera que la probabilidad de que una notificación contenga conjuntamente agranulocitosis y clozapina es mayor de lo esperado en comparación con otros fármacos.

Además, para considerarlo señal también cumple el criterio de tener una chi2 (Yates) mayor a 4 (la chi2 Yates tiene un valor de 458,50) y un tamaño muestral (n) mucho mayor a 4, ya que disponemos de 380.519 notificaciones.

5.5 Hepatopatía con paracetamol. Búsqueda en FEDRA.

El paracetamol o acetaminofén es el analgésico no opioide más utilizado en España, siendo el metamizol el segundo. (10)

Se trata de un fármaco con propiedades analgésicas y antipiréticas indicado para el tratamiento de los síntomas del dolor leve a moderado y la fiebre.

Presenta un índice terapéutico muy ajustado, de manera que el máximo de la dosis normal (4g/día en adultos) es cercano a la sobredosis. Una dosis única de 10 gramos o dosis continuadas de 5 gramos al día en una persona sana, pueden causar daños importantes en el hígado, con fallo hepático que puede llegar a la muerte. (16)

Tabla 10. Relación entre hepatopatía y paracetamol a partir de datos de la base de datos FEDRA.

	CASO	%	NO CASO		
EXPUESTO	1.022	6,14%	15.617	16.639	ROR, IC 95%= 1,82 (1,71 – 1,95)
NO EXPUESTO	12.621	3,47%	351.259	363.880	Chi2 Yates = 329,06
TOTAL	13.643		366.876	380.519	

De los 16.639 pacientes expuestos a paracetamol, 1.022 de ellos sufrieron hepatopatía y 15.617 no, lo que supone el 6,14%; mientras que de los 363.880 expuestos a otros medicamentos, 12.621 sufrieron hepatopatía y 351.259 no, lo que supone el 3,47%.

En este caso la sale una ROR de 1,82 con un IC al 95% de (1,71 – 1,95). Como el límite inferior del IC es superior a 1 se considera que la probabilidad de que una notificación contenga conjuntamente hepatopatía y paracetamol es mayor de lo esperado en comparación con otras reacciones.

Además, para considerarlo señal también cumple el criterio de tener una chi2 (Yates) mayor a 4 (la chi2 Yates tiene un valor de 329,06) y un tamaño muestral (n) mucho mayor a 4, ya que disponemos de 380.519 notificaciones.

5.6 Búsqueda global en VigiBase.

En relación con estos otros fármacos y RAM estudiados en FEDRA se hizo una búsqueda en VigiBase para obtener datos a nivel mundial.

Tabla 8. Notificaciones de asociaciones Principio Activo - RAM a nivel mundial en VigiBase

Asociación	Nº observado	Nº esperado	Nº fco	Nº reacción	ROR ₀₂₅	ROR	N países
Metamizol-agranulocitosis	1.821	34	26.856	34.727	58,1	61,0	38
Clozapina-agranulocitosis	4.981	212	170.430	24.6419	27,1	28	51
Metamizol-hipotensión	889	238	27.018	24.6419	3,6	3,8	42
Paracetamol-hepatopatía	659	145	168.730	24.063	4,3	4,6	22

Tabla 9. Reacciones graves y con desenlace mortal de asociaciones Principio Activo - RAM a nivel mundial a partir de datos de VigiBase

Asociación	N observado	N graves	% N graves	N fatal	% N fatal
Metamizol-agranulocitosis	1821	1327	72,9 %	203	11,2 %
Clozapina-agranulocitosis	4981	2422	48,6 %	221	4,4 %
Metamizol-hipotensión	889	243	26,3 %	24	2,7 %
Paracetamol-hepatopatía	659	374	56,8 %	64	9,7 %

6 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

La revisión de las distintas fuentes bibliográficas muestra que no hay consenso con respecto a si el metamizol es un analgésico y antipirético lo suficientemente seguro y si la relación riesgo/beneficio está a favor de emplearlos en la mayoría de los pacientes.

Las incidencias notificadas de agranulocitosis inducida por metamizol muestran una amplia variación según los distintos estudios, lo cual ha sido motivo de polémica ya que

se desconoce su incidencia real. Mientras que en un primer estudio internacional se calculó un riesgo de 1,1 casos por cada millón de pacientes por semana de tratamiento con metamizol, otros estudios encontraron incidencias mucho más altas, incluido un análisis sueco que informó 1 caso de agranulocitosis por cada 1439 prescripciones de metamizol. Estas diferencias se podrían explicar por el método utilizado, por diferencias clínicas en el uso del fármaco o por diferencias genéticas y étnicas. (9,10)

El 1981, la Oficina General de Sanidad Alemana calculó el riesgo de agranulocitosis por metamizol en un caso por cada 20.000 usuarios al año; y en 1986 el Estudio Internacional de Anemia Aplásica y Agranulocitosis (IAAAS) informó que la incidencia era de un caso entre 1.100.000 usuarios de metamizol por semana. El riesgo de agranulocitosis se ha estimado cercano a 0,1% y el de anemia aplásica cercano a cero. Otros estudios han reportado una incidencia anual de agranulocitosis de 5,02 casos por año, donde 3,36 fueron casos que se presentaron en la comunidad; adicionalmente se sugiere que el riesgo aumenta con la duración del uso y que desaparece 10 días después de la última dosis. El estudio LATIN en América Latina realizado entre 2002 y 2005 concluyó que la tasa de incidencia de agranulocitosis es de 0,38 casos por millón de habitantes al año y no hay razón para que se tomen medidas de salud pública con respecto a la comercialización del metamizol.

Como se ha comentado, la agranulocitosis ha llevado a que el metamizol sea retirado del mercado en varios países. De hecho, las discrasias sanguíneas son reacciones adversas por las cuales este fármaco no tiene aprobado su uso por la FDA (Food and Drug Administration). (4)

En agosto del 2018, The Sunday Times informó sobre la agranulocitosis inducida por metamizol y las consecuencias graves, incluso muertes, que afectaron a más de cien turistas en España, siendo los británicos e irlandeses aparentemente más susceptibles que los españoles. Por este tipo de sucesos y por su mayor prevalencia en determinadas zonas geográficas, se cree que en la población del norte de Europa hay una mayor susceptibilidad para la agranulocitosis, la cual se explica en parte por los diferentes patrones de uso en términos de dosis, duración y medicamentos concomitantes; además la agranulocitosis podría tener también una predisposición genética, pero a día de hoy con la información disponible no se puede descartar ni confirmar un mayor riesgo en poblaciones con características étnicas específicas. (1,10,17)

En cuanto a los datos obtenidos en FEDRA y en Vigibase se observa que la mayoría de las notificaciones de agranulocitosis por metamizol son de casos graves, predominando el sexo femenino y en adultos y ancianos, siendo excepcionales en menores de 18 años.

La mayoría de los notificadores fueron médicos (62%) y el centro desde donde se notificaron fueron hospitales en el 82% de los casos. Esto se correlaciona con que la mayoría de las notificaciones fueran graves ya que estas van a requerir hospitalización.

En los datos obtenidos en VigiBase se observa que la mayoría de notificaciones se centran en tres países, en primer lugar, Alemania, seguido de España y Suiza. Siendo el metamizol en los tres países, como ya se ha comentado, un analgésico muy utilizado.

En base a los datos de Alemania, se ha visto que a pesar del aumento de prescripciones de metamizol en los últimos años, el número de casos de agranulocitosis letales ha permanecido casi constante (3-5 casos al año). Además, en la evaluación de la base de datos alemana sobre informes de agranulocitosis inducida por metamizol se encontró que los casos fatales se asociaron con mayor frecuencia al tratamiento concomitante con metotrexato, lo que indica que la administración simultánea de fármacos citotóxicos potencialmente inductores de neutropenia aumenta el riesgo de agranulocitosis. (8)

En relación con esto último, un estudio publicado en 2019 que analizó los casos de agranulocitosis inducida por metamizol recogidos en la base de datos EudraVigilance entre 1985 y 2017 concluyó que la medicación simultánea de metamizol y metotrexato suponía un aumento del riesgo de muerte por agranulocitosis (OR 5.18, IC 95% 3,06-8,07). (11)

En cuanto a la forma farmacéutica (sal sódica o magnésica) la mayoría de las notificaciones se asocian a la forma sódica. En España hoy en día la que más se comercializa es la sal magnésica, de nombre comercial Nolotil®.

En relación con las medidas de desproporcionalidad obtenidas a partir de los datos de VigiBase el valor del estimador ROR de los casos a nivel mundial es de 61 con un límite inferior del IC al 95% de 58,1, y a nivel nacional tiene un valor de 35,3 con un límite inferior del IC al 95% de 31,8. Ambos son mucho mayores que 1, pero en el análisis llevado a cabo tras la búsqueda en España obtenemos una ROR que es más o menos la mitad que la ROR a nivel mundial, es decir el riesgo notificado de agranulocitosis a nivel mundial es 61 veces mayor con el consumo de metamizol que con el consumo de otros fármacos, mientras que en España es 35,5 veces mayor, lo que apoyaría la idea de que hay variabilidad geográfica en la asociación entre la agranulocitosis y metamizol.

En cuanto a las dos RAM relacionadas con el metamizol estudiadas en la agranulocitosis se obtiene una ROR de 8,00 IC 95% (7,27 – 8,81) y en la hipotensión 2,27 IC 95%(1,99 – 2,58). Como en ambos el límite inferior del IC es superior a 1 se considera que en los dos casos la probabilidad de que una notificación contenga conjuntamente la RAM y

metamizol es mayor de lo esperado en comparación con otras reacciones, pero en el caso de agranulocitosis el valor del estimador es más alto por lo que la asociación entre metamizol y agranulocitosis es más fuerte que entre metamizol e hipotensión.

En los datos de VigiBase, esta diferencia es todavía mayor, obteniéndose una ROR de 61.0 (ROR₀₂₅ de 58,1) en relación con la agranulocitosis y de 3,8 (ROR₀₂₅ de 3.6) con la hipotensión. Además, la hipotensión, es menos grave que la agranulocitosis, siendo el 26,3% de las reacciones graves y el 2,7% de las reacciones fatales.

Por otro lado, refiriéndonos a los dos fármacos estudiados en relación con la agranulocitosis, a pesar de que a partir de los datos de FEDRA se obtiene una ROR mayor en el caso de la clozapina (11,91) IC 95% (8,92 – 15,91), a partir de los datos de VigiBase la ROR es mayor en la asociación con metamizol (61,0, ROR₀₂₅ 58,1 frente a 28,0, ROR₀₂₅ 58,1) lo cual nuevamente podría atribuirse a la variabilidad geográfica. Además, el porcentaje de reacciones graves y con desenlace mortal es mayor en los casos de agranulocitosis por metamizol (72,9% de reacciones graves y 11,2% fatales) que en los casos de agranulocitosis por clozapina (48,62% graves y 4,44% fatales).

Por último, en cuanto a la aparición de hepatopatía por paracetamol sale una ROR de 1,82 IC 95% (1,71 – 1,95). La ROR es más alta en la relación entre agranulocitosis y metamizol, considerándose esta asociación más fuerte que la que existe entre paracetamol y hepatopatía.

Esta diferencia también se observa en los datos de VigiBase, obteniéndose una ROR de 61.0 (ROR₀₂₅ de 58,1) en relación con la agranulocitosis por metamizol y de 4,6 (ROR₀₂₅ de 4.3) con la hepatopatía por paracetamol. Cabe destacar que la hepatopatía asociada a paracetamol también tiene un porcentaje menor de reacciones graves notificadas en comparación con las notificaciones de agranulocitosis asociadas a metamizol, con un 56,75% de reacciones graves y un 9,71% de reacciones fatales.

Por otro lado, es importante hacer mención a la situación actual causada por la pandemia de la COVID-19. El metamizol está siendo un producto ampliamente utilizado para tratar la enfermedad ya que entre sus principales síntomas se encuentran la fiebre y el dolor difuso. A pesar de que no hay estudios suficientes para determinar la seguridad del uso de metamizol en pacientes con COVID-19, se sabe que existe un mayor riesgo de RAM en pacientes con infecciones virales. Un estudio que analiza tres casos de pacientes con COVID-19 en tratamiento con metamizol que desarrollaron neutropenia severa no descarta la posibilidad de un mayor riesgo de neutropenia y agranulocitosis asociada a metamizol en estos pacientes. (18)

Hay varios estudios que han analizado la relación entre el metamizol y la agranulocitosis, siendo este el más actualizado ya que el último publicado tiene datos de hasta 2017. Como el número de notificaciones ha ido aumentando con los años, es de especial relevancia el intervalo entre 2017 y 2021 para detectar cambios.

Una de las fortalezas del trabajo es que cuenta con una serie grande de notificaciones, ya que tanto los datos de FEDRA y más aún los de VigiBase cuentan con un elevado número de notificaciones. Además, en VigiBase se pueden obtener las reacciones adversas en otros países y comparar la situación a nivel mundial con la de España.

En cuanto a las limitaciones de este estudio, al ser la agranulocitosis una reacción adversa que puede presentarse clínicamente con síntomas inespecíficos, es posible que los casos no se reconozcan y que en ocasiones no se notifique. Además, esta falta de notificaciones es más probable que se dé en los casos graves con un desenlace fatal por lo que no vamos a tener estas notificaciones, que son las de mayor importancia. Y, sobre todo, no es posible sacar conclusiones sobre la incidencia real (solo notificada) de agranulocitosis asociada a metamizol de este estudio.

Otra limitación es la calidad de la información proporcionada por las notificaciones de reacciones adversas espontáneas, ya que hay muchos valores no registrados y por lo tanto desconocidos y algunos hallazgos inverosímiles (por ejemplo, notificaciones con dosis de 0 mg) que se deben a errores en la notificación. Sin embargo, gracias al gran número de notificaciones se pueden hacer comparaciones y los datos obtenidos a partir de estudios adicionales permite disponer de información complementaria.

7 CONCLUSIONES

- En base a los resultados obtenidos de las bases de datos FEDRA y VigiBase se confirma que hay una asociación significativa entre el uso de metamizol y la aparición de agranulocitosis, pero al ser la relación mucho más fuerte a nivel mundial que a nivel nacional, no se puede descartar que esta relación se deba a los diferentes patrones de uso en términos de dosis, duración o medicamentos concomitantes o predisposición genética.
- A partir de los casos notificados se confirma asimismo que la agranulocitosis es una reacción adversa grave y de tipo idiosincrásico por lo que el uso del metamizol debe hacerse de manera regulada y controlada y se deberían evitar los tratamientos prolongados, la automedicación y su dispensación sin receta.
- Posibles factores de riesgo identificados en esta revisión y en el estudio de desproporcionalidad en bases de datos son: sexo (femenino), edad (mayor de

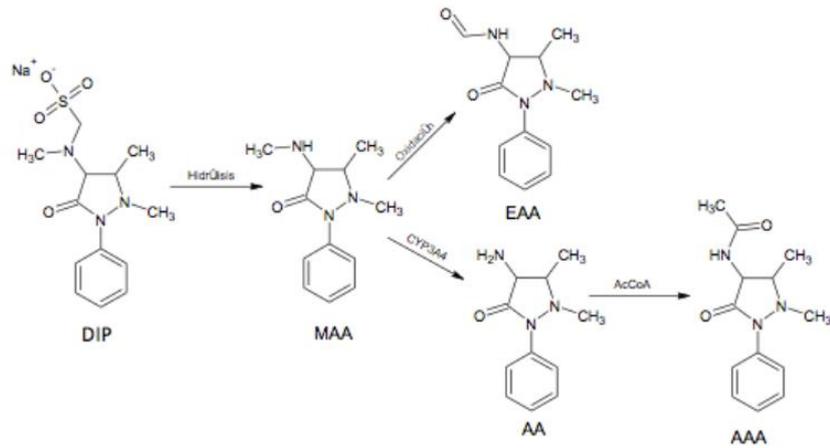
- 18 años), uso de sal sódica en vez de magnésica, predisposición genética (deducible por las diferencias observadas a nivel geográfico) y uso concomitante de fármacos que puedan inducir neutropenia (especialmente el metotrexato).
- Es especialmente relevante resaltar que el uso concomitante de metotrexato con metamizol aumenta el riesgo de muerte por agranulocitosis por lo que no deben asociarse estos medicamentos.
 - Se confirma por los datos de desproporcionalidad que hipotensión y agranulocitosis son dos RAM asociadas al uso de metamizol, siendo la relación con agranulocitosis más fuerte que con hipotensión. Además, la hipotensión es menos grave y se puede prevenir evitando la administración en bolos.
 - En cuanto a la comparación entre clozapina y metamizol y la aparición de agranulocitosis, los resultados de desproporcionalidad notificada son contradictorios ya que a partir de los datos de FEDRA a nivel nacional se obtiene un valor del estimador más alto en relación con la clozapina, pero en los datos de VigiBase a nivel mundial es más fuerte la asociación con metamizol. Esto puede deberse nuevamente a los diferentes patrones de tratamiento que se siguen en los distintos países o a variaciones genéticas.
 - Por último, en la comparación entre paracetamol y hepatopatía y metamizol y agranulocitosis, la asociación es más fuerte en el segundo caso, siendo además los casos de agranulocitosis más graves que los de hepatopatía.

8 BIBLIOGRAFÍA

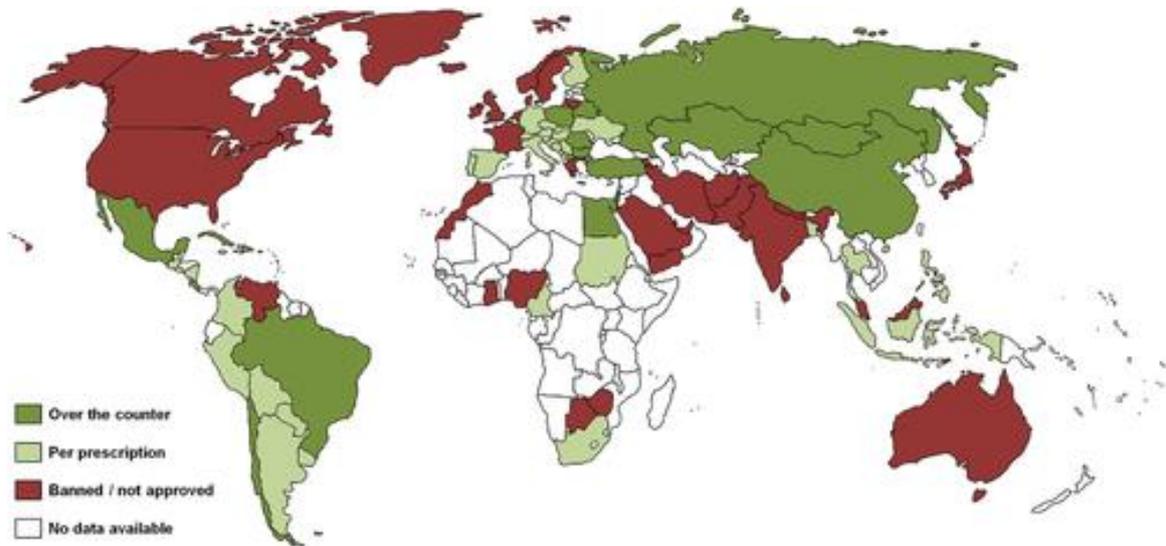
1. Metamizol y riesgo de agranulocitosis - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 10 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2018/ni_muh_fv-15-2018-metamizol-agranulocitosis/
2. METAMIZOL EN VADEMECUM [Internet]. [citado 10 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m024.htm>
3. Peralta EB. Paradigmas en el uso de la dipirona. 2016;5.
4. Buitrago-González TP, Calderón-Ospina CA, Vallejos-Narváez Á. Dipirona: ¿Beneficios subestimados o riesgos sobredimensionados? Revisión de la literatura. *rev.colomb.cienc.quim.farm.* 30 de junio de 2014;43(1):173-95.
5. Arcila-Herrera H, Barragán-Padilla S, Borbolla-Escoboza JR, Canto-Solís A, Castañeda-Hernández G. Consenso de un grupo de expertos mexicanos. Eficacia y seguridad del Metamizol (Dipirona). enero 2004. :5.
6. PROSPECTO METAMIZOL CINFA 575 mg CAPSULAS DURAS EFG [Internet]. [citado 10 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/68116/P_68116.htm

7. Metamizol en el tratamiento de la fiebre y del dolor agudo. Essencial [Internet]. [citado 10 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://essencialsalut.gencat.cat/es/detalls/Article/metamizol_febre_dolor
8. Rattay B, Benndorf RA. Drug-Induced Idiosyncratic Agranulocytosis - Infrequent but Dangerous. *Front Pharmacol*. 13 de agosto de 2021; 12:727717.
9. Lutz M. Metamizole (Dipyrone) and the Liver: A Review of the Literature. *The Journal of Clinical Pharmacology*. noviembre de 2019; 59(11):1433-42.
10. Garcia del Campo C, Murcia Soler M, Martinez-Mir I, Palop Larrea V. Adecuación de la seguridad del metamizol y agranulocitosis. *Atención Primaria*. junio de 2021;53(6):102047.
11. Hoffmann F, Bantel C, Jobski K. Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985-2017. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. febrero de 2020;126(2):116-25.
12. Buenas prácticas del Sistema Español de Farmacovigilancia de. :30.
13. CESME-FUNGE (Universidad de Valladolid). AVV Generación de señales. Módulo 13. Curso en línea de Farmacovigilancia para profesionales sanitarios. Edición XXV. 2021.
14. UMC | Uppsala Monitoring Centre [Internet]. [citado 10 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://who-umc.org/vigibase/>
15. Clozapina - Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Clozapina>
16. Paracetamol - Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Paracetamol>
17. Ibañez L, Vidal X, Ballarín E & Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol) | SpringerLink. 3 de diciembre de 2004.
18. Lerman TT, Sagi M, Shafir Y, Sheena L, Cohen E, Goldberg E, et al. A possible increased risk of metamizole-associated neutropenia among COVID-19 patients. *Br J Clin Pharmacol*. julio de 2021;87(7):2902-6.

9 ANEXOS



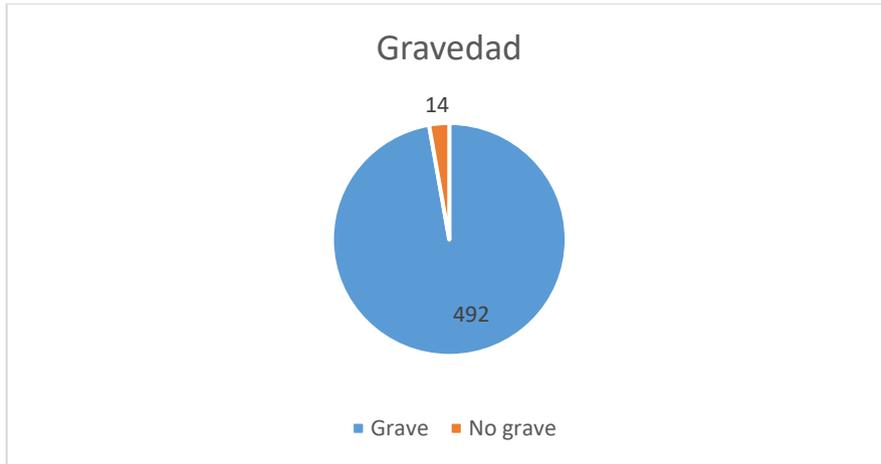
Anexo 1. Estructura química y biotransformación de la dipirona. (4)



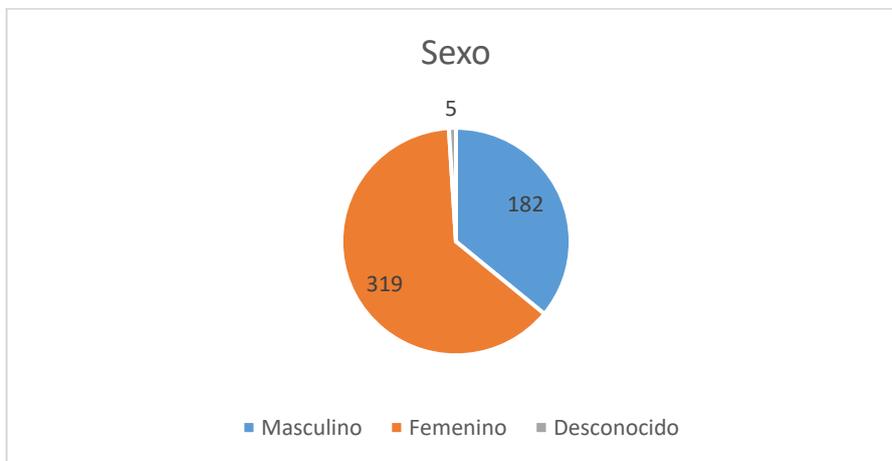
Anexo 2. Situación legal del metamizol en el mundo. En rojo países en los que el metamizol fue prohibido o nunca fue aprobado, en verde claro países en los que está disponible con receta, en verde oscuro países en los que está disponible sin receta y en blanco países sobre los que no se pudieron encontrar datos. (9)

GRAVEDAD	No grave	14 (3%)
	Grave	492 (97%)
	Desconocido	0
SEXO	Femenino	319 (63%)
	Masculino	182 (36%)
	Desconocido	5 (1%)
EDAD	Lactante/niño	9 (2%)
	▪ Masculino	▪ 4
	▪ Femenino	▪ 5
	▪ Desconocido	▪ 0
	Adolescente	11 (2%)
	▪ Masculino	▪ 6
	▪ Femenino	▪ 4
	▪ Desconocido	▪ 1
	Adulto	260 (51%)
	▪ Masculino	▪ 97
▪ Femenino	▪ 162	
▪ Desconocido	▪ 1	
Anciano	217 (43%)	
▪ 73 Masculino	▪ 73	
▪ 144 Femenino	▪ 144	
▪ 0 Desconocido	▪ 0	
Desconocido	9 (2%)	
▪ Masculino	▪ 2	
▪ Femenino	▪ 4	
▪ Desconocido	▪ 3	

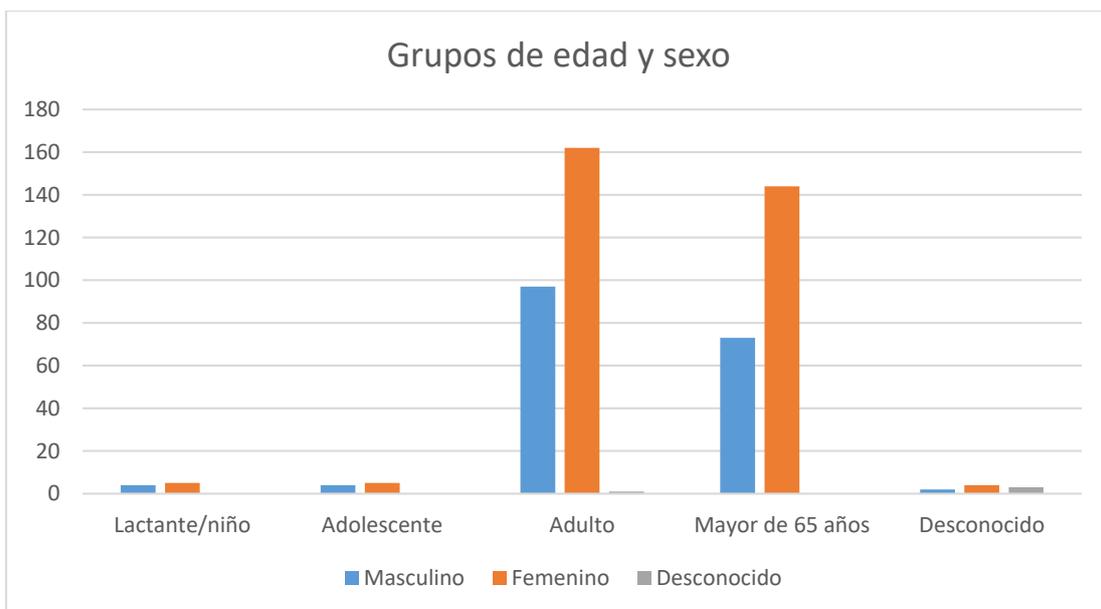
Anexo 3. Porcentajes en relación con el grado de gravedad, el sexo y la edad de las notificaciones de FEDRA. Grupos de edad: lactante de 1 a 2 años, niño de 3 a 12 años, adolescente de 13 a 18 años, adulto de 19 a 64 años y anciano \geq de 65 años.



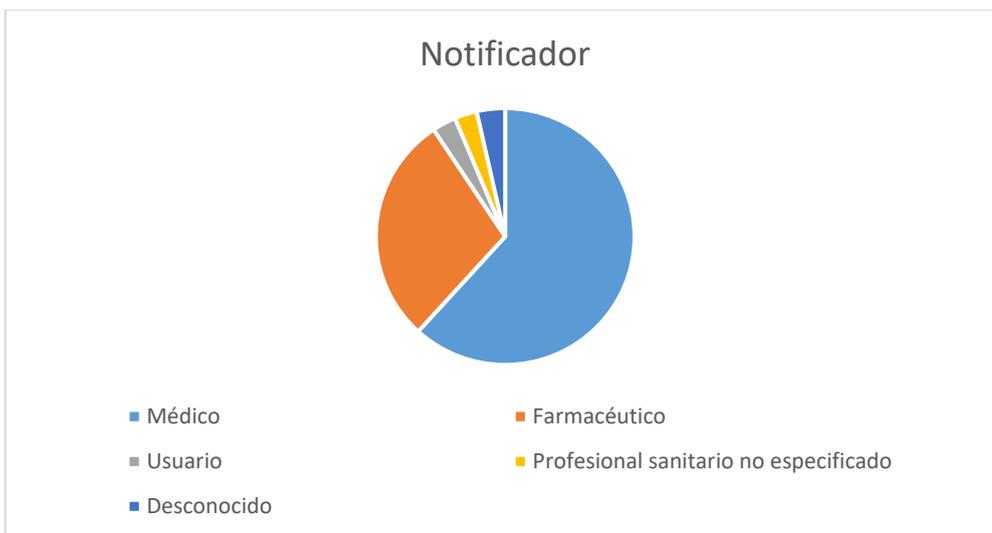
Anexo 4. Gravedad de las notificaciones de agranulocitosis por metamizol en FEDRA



Anexo 5. Sexo de las notificaciones de agranulocitosis por metamizol en FEDRA



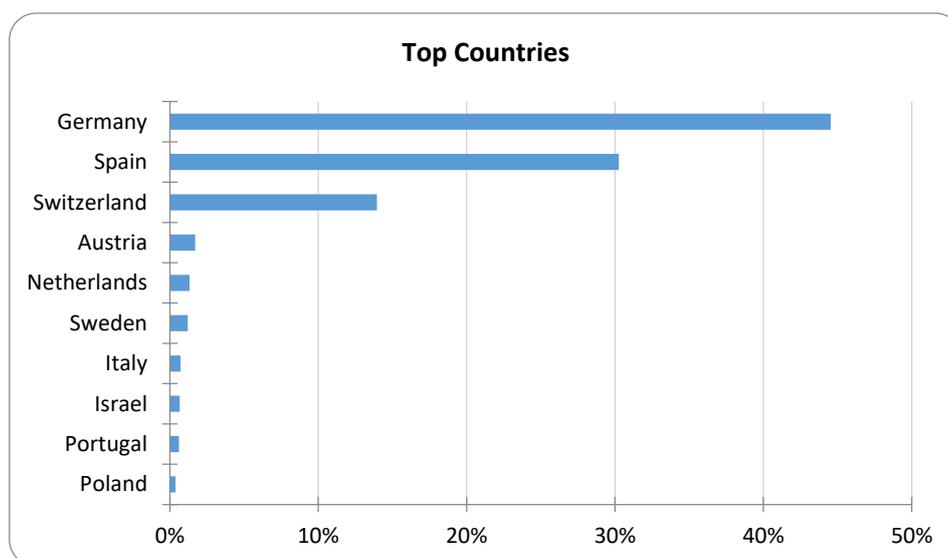
Anexo 6. Notificaciones por grupos de edad de casos de agranulocitosis por metamizol en FEDRA



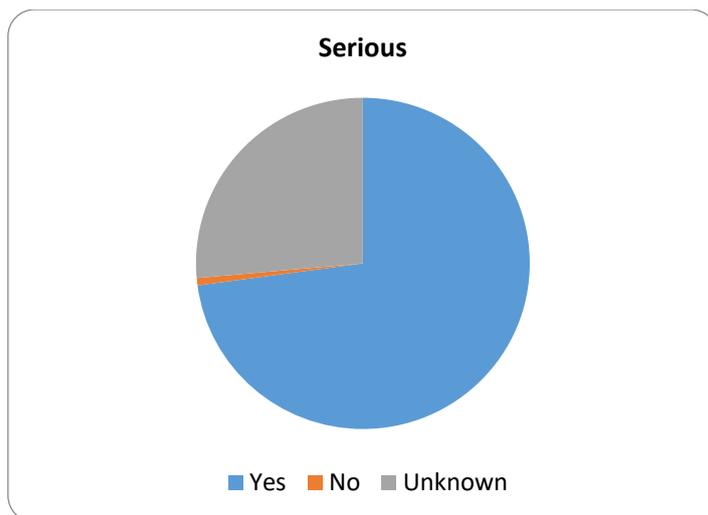
Anexo 7. Notificaciones por tipo de notificador de casos de agranulocitosis por metamizol en FEDRA



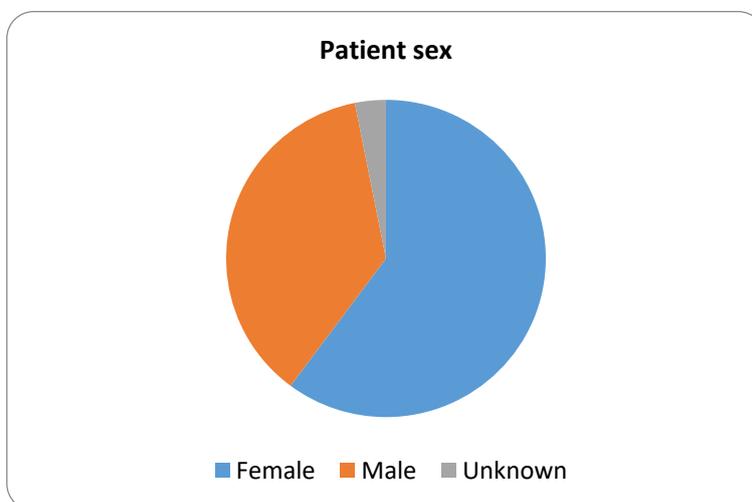
Anexo 8. Notificaciones por tipo de centro de casos de agranulocitosis por metamizol en FEDRA



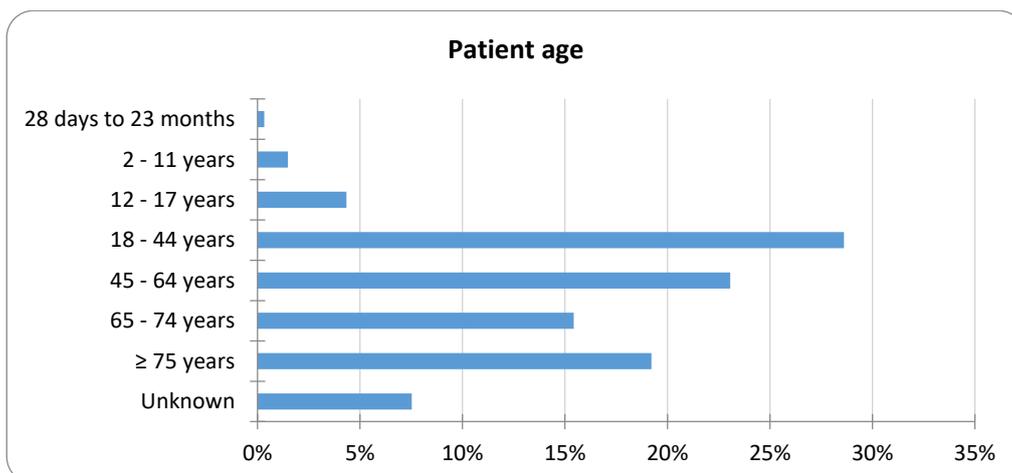
Anexo 9. Distribución geográfica de las notificaciones de casos de agranulocitosis por metamizol registradas en VigiBase



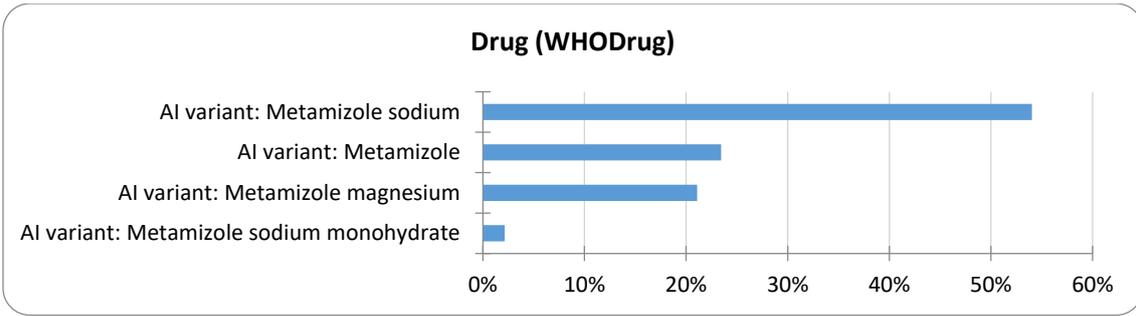
Anexo 10. Gravedad de las notificaciones de agranulocitosis por metamizol en VigiBase



Anexo 11. Sexo de las notificaciones de agranulocitosis por metamizol en VigiBase



Anexo 12. Notificaciones por grupos de edad de casos de agranulocitosis por metamizol en VigiBase



Anexo 13. Notificaciones por forma farmacéutica de casos de agranulocitosis por metamizol en VigiBase

ANÁLISIS DEL PERFIL DE SEGURIDAD DEL METAMIZOL EN ESPAÑA

INTRODUCCIÓN

El **metamizol** es el analgésico más utilizado junto al paracetamol.

En algunos países se ha retirado por el riesgo de agranulocitosis, reacción idiosincrática potencialmente mortal.

La AEMPS solo lo recomienda en tratamientos de corta duración a dosis mínima eficaz y con prescripción médica.

OBJETIVOS

- Determinar si existe una relación significativa metamizol - agranulocitosis.
- Comparar asociación metamizol - agranulocitosis con otras reacciones adversas y otros fármacos y determinar riesgo/beneficio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional caso/no-caso con análisis de desproporcionalidad (casos esperados y notificados en una reacción adversa) en base de datos de Farmacovigilancia.

Estimadores de desproporcionalidad: PRR >2, Chi2 >4, n >4, ROR₀₂₅ >1.

Asociaciones estudiadas: agranulocitosis por metamizol, hipotensión por metamizol, agranulocitosis por clozapina, hepatopatía por paracetamol.

Bases de datos:
- FEDRA
- VigiBase

CONCLUSIONES

- Existe asociación significativa metamizol - agranulocitosis, mayor a nivel mundial que nacional, quizá por patrones de uso o variaciones genéticas.
- Posibles factores de riesgo son sexo femenino, edad >18, sal sódica, predisposición genética y uso concomitante de metrotexato.
- **Hipotensión** y agranulocitosis están asociadas a metamizol, siendo la relación con agranulocitosis más fuerte. La hipotensión es menos grave y se puede prevenir.
- La comparación agranulocitosis con **clozapina** y con metamizol, da que a nivel nacional (FEDRA) el valor del estimador es más alto con clozapina, pero a nivel mundial (VigiBase) es mayor con metamizol quizá por patrones de uso o a variaciones genéticas.
- **Comparando paracetamol - hepatopatía** y metamizol - agranulocitosis, la asociación es más fuerte y más grave en el segundo caso.

BIBLIOGRAFÍA

- Buitrago-González TP, Calderón-Ospina CA, Vallejos-Narváez Á. Dipirona: ¿Beneficios subestimados o riesgos sobredimensionados? Revisión de la literatura. rev. colomb. cienc. quim. farm. 30 de junio de 2014;43(1):173-95.
- Arcila-Herrera H, Barragán-Padilla S, Borbolla-Escoboza JR, Canto-Solís A, Castañeda-Hernández G. Consenso de un grupo de expertos mexicanos. Eficacia y seguridad del Metamizol (Dipirona). enero 2004. :5.
- Ibañez L, Vidal X, Ballarín E & Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol) | SpringerLink. 3 de diciembre de 2004.

RESULTADOS

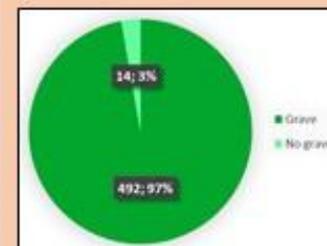
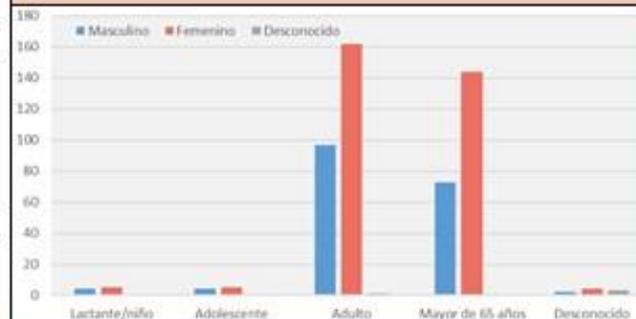
	CASO	NO CASO	
EXPUESTO	506	7.141	7.647
NO EXPUESTO	3.272	369.607	372.879
TOTAL	3.778	376.748	380.526

AGRANULOCITOSIS POR METAMIZOL (FEDRA)

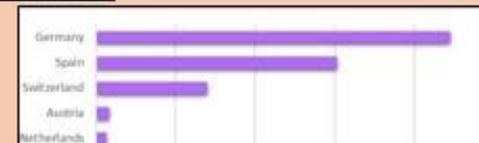
ROR, IC 95% = 8,00 (7,27 – 8,81)

PRR = 7,54, IC 9% (6,88 – 8,26)

Chi2 Yates = 2.510,29



AGRANULOCITOSIS POR METAMIZOL (VigiBase)



	Nº observado	Nº esperado	Nº foo	Nº resolución	ROR ₀₂₅	ROR	N países	N total
GLOBAL	1821	34	26856	34727	58.1	61.00	38	203
ESPAÑA	551	24	5440	2025	31.8	35.3	1	43

BÚSQUEDA EN FEDRA

ASOCIACIÓN	ROR, IC 95%	Chi2 Yates	n
Metamizol - Hipotensión	2,27 (1,99 - 2,58)	161,96	469.620
Clozapina - Agranulocitosis	11,91 (8,82 - 15,91)	458,50	380.519
Paracetamol - Hepatopatía	1,82 (1,71 - 1,95)	329,06	380.519

BÚSQUEDA EN VIGIBASE

ASOCIACIÓN	Nº observado	Nº esperado	Nº foo	Nº resolución	ROR ₀₂₅	ROR	% N graves	% N total
Metamizol - Agranulocitosis	1.821	34	26.856	34.727	58,1	61	72,9%	11,2%
Clozapina - Agranulocitosis	4.981	212	170.430	24.6419	27,1	28	48,6%	4,4%
Metamizol - Hipotensión	889	238	27.018	24.6419	3,6	3,8	26,3%	2,7%
Paracetamol - Hepatopatía	659	145	168.730	24.063	4,3	4,6	56,8%	9,7%