



Alerta Farmacovigilancia

Dipirona y riesgo de agranulocitosis

Br. Ay. Andres Pereira, Dra. Asist. Maite Inthamoussu

En diciembre de 2023 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una nueva nota de seguridad acerca del uso de metamizol (dipirona) y riesgo de agranulocitosis tras finalizar una revisión de datos del periodo 2018 a 2023 ⁽¹⁾.

Dipirona es un analgésico y antipirético con escasa acción antiinflamatoria. Su mecanismo de acción no ha sido totalmente dilucidado hasta el momento, planteándose como punto de modulación la isoenzima COX-3 presente en el sistema nervioso central y una posible capacidad de modular receptores endocannabinoides (CB-1) y opioides. También se ha visto que dipirona puede tener efectos espasmolíticos sobre el músculo liso, cobrando relevancia en el tratamiento del dolor tipo cólico ⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾.

Es un fármaco ampliamente utilizado y está aprobado para las siguientes indicaciones según ficha técnica de la AEMPS: dolor agudo postoperatorio o postraumático, dolor de tipo cólico, dolor de origen tumoral y fiebre que no responde a otros antitérmicos ⁽³⁾.

En Uruguay, se comercializa dipirona 500 mg para administración vía oral e intravenosa ⁽⁵⁾.

Dipirona es un profármaco y en el tubo digestivo se metaboliza a 4-metilaminoantipirina (4-MAA), el cual es un metabolito activo con una vida media de entre 2,5 y 3,5 horas. Las reacciones implicadas en el metabolismo hepático de dipirona incluyen la desmetilación, oxidación y acetilación. Participan las enzimas del citocromo P450 (CYP), entre estas, 3A4, 2B6, 2C8 y 2C9. Los metabolitos de dipirona atraviesan fácilmente la barrera hemato-encefálica ⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾.

Dentro de los efectos adversos más frecuentes se destacan náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea ⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾.

Más allá de estos efectos adversos, en su perfil de riesgo se incluye el de la capacidad de producir agranulocitosis. La evidencia de toxicidad directa de dipirona sobre los granulocitos es escasa, por lo que se cree que este efecto es mediado por un mecanismo inmunitario relacionado con la inmunoglobulina E. Existen diferencias entre los estudios acerca de la verdadera frecuencia de este efecto adverso, aunque persiste siendo muy baja. Sin embargo, es una reacción grave que puede llegar a producir la muerte del paciente. ⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾



Al consultar el Centro Monitorización de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud en Uppsala (Vigiaccess), se informa al 12 de enero del 2023, 36865 reportes de eventos adversos con dipirona. De los mismos, 2168 reportes (0,06%) corresponden a agranulocitosis ⁽⁶⁾.

Antecedentes

En el año 2018 la AEMPS analizó la situación de dipirona en España con motivo de la notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia de casos de agranulocitosis, particularmente en pacientes de origen británico procedentes de un mismo notificador. Se concluyó que el aumento de casos notificados en los últimos años era proporcional al aumento del consumo de este fármaco. Sin embargo, con los datos disponibles no era posible calcular la incidencia de agranulocitosis en pacientes expuestos a dipirona. A pesar de que se habían sugerido factores genéticos para explicar posibles diferencias de aparición de agranulocitosis entre poblaciones, no había datos que permitieran confirmar ni descartar un mayor riesgo en poblaciones con características étnicas diferentes ⁽⁷⁾.

A su vez, en esa oportunidad se recomendó a los y las prescriptores/as lo siguiente:

- Utilizar este fármaco en tratamientos de corta duración (7 días como máximo) y a la dosis mínima eficaz
- Monitorizar la aparición de sintomatología indicativa de agranulocitosis.
- Realizar controles hematológicos en tratamientos prolongados
- Evitar su uso en pacientes con factores de riesgo
- Informar al paciente sobre la necesidad de interrumpir el tratamiento en caso de aparición de síntomas o signos de agranulocitosis
- Tener especial precaución en caso de pacientes de edad avanzada y no utilizar en pacientes en los que no fuera posible realizar controles hematológicos

Última nota de seguridad

En su última nota de seguridad, la AEMPS mantiene su postura acerca del uso de dipirona y las recomendaciones realizadas en la alerta previa. Esta postura se basa en que en la nueva revisión del consumo los datos de notificación espontánea de casos de agranulocitosis y la literatura científica publicada en el período 2018 a 2023, no existe nueva evidencia que indique un cambio en la conducta de la prescripción de dicho medicamento hasta la fecha. A su vez, la AEMPS realizó un estudio farmacoepidemiológico en la base de datos BIFAP (Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en el Ámbito Público), cuya publicación está pendiente. Como conclusión preliminar, la incidencia de agranulocitosis entre los pacientes que inician tratamiento con dipirona es muy baja, en el rango de 1 a 10



casos por millón de personas usuarias, en una población de pacientes representativa de la práctica clínica real en España, incluidos pacientes que estaban en tratamientos durante varias semanas.

Conclusiones

Dipirona es un analgésico y antipirético ampliamente utilizado en nuestro sistema de salud con un perfil de efectividad/seguridad aceptable en todas las poblaciones.

Dentro de sus efectos adversos, se describe agranulocitosis. Si bien su incidencia es muy baja, ha sido motivo de estudio en los últimos tiempos por agencias internacionales como la AEMPS. En el 2018, la misma emitió una nota de seguridad realizando una serie de recomendaciones a los/as prescriptores/as, con el objetivo de fomentar el uso racional de este fármaco y reducir el riesgo de este efecto adverso. En su última nota de seguridad, tras un análisis del período 2018 a 2023, concluye que **no existe evidencia nueva que cambie su postura previa y mantiene las recomendaciones realizadas**. A su vez, resalta que su incidencia persiste siendo muy baja.

¿Qué hacer con esta información?

Se alienta a los y las médicos/as prescriptores/as a seguir las recomendaciones de la AEMPS y realizar un uso racional de este medicamento.

Asimismo, se alienta a los/as profesionales sanitarios a realizar acciones de farmacovigilancia, mediante la notificación espontánea de eventos adversos ante el Ministerio de Salud Pública (MSP).

Cómo citar este artículo

Pereira A, Inthamoussu M. Alerta Farmacovigilancia: Dipirona y riesgo de agranulocitosis. Boletín Farmacológico. [Internet]. 2024. [Citado: año, mes] 2024; 15(1). 4p.



Bibliografía

1. AEMPS. Nota de seguridad. Metamizol y riesgo de agranulocitosis: la AEMPS mantiene las recomendaciones para prevenir el riesgo de agranulocitosis. Diciembre 2023.
<https://www.aemps.gob.es/informa/metamizol-y-riesgo-de-agranulocitosis-la-aemps-mantiene-las-recomendaciones-para-prevenir-el-riesgo-de-agranulocitosis/>
2. Fera, M. (2014). Fármacos analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos en Flórez, J., Armijo, J.A., Mediavilla, Á. (Eds), *Farmacología Humana* (6ta ed., Vol. 1, pp. 348–374). Elsevier Masson.
3. Ficha técnica AEMPS dipirona. Consultada enero 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83494/FT_83494.html
4. Jasięcka, A., Maślanka, T., & Jaroszewski, J. J. (2014). Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish journal of veterinary sciences*, 17(1), 207–214. <https://doi.org/10.2478/pjvs-2014-0030>
5. Ministerio de Salud Pública. Listado de Medicamentos. Uruguay. [Internet]. Disponible en: https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/ListadoMedicamentos/servlet/com.lista_domedicamentos.listadomedicamentos
6. Organización Mundial de la Salud. VigiAccess. Consultado enero 2023.
7. AEMPS. Nota de seguridad. Metamizol y riesgo de agranulocitosis. Octubre 2018.
https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2018/ni_muh_fv-15-2018-metamizol-agranulocitosis/