



**Unidad de Farmacovigilancia**  
**Unidad Académica de Farmacología y Terapéutica**  
**Universidad de la República Oriental del Uruguay**  
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Noviembre, 2024

## **Alerta Farmacovigilancia**

# **Metamizol y riesgo de agranulocitosis: conclusiones de evaluación de seguridad**

Asist. Dr. Angel Leal, Asist. Dr. Stefano Fabbiani

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó sobre las conclusiones de la evaluación realizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por su sigla en inglés), respecto al riesgo de agranulocitosis asociado al uso del metamizol (dipirona). **Se concluye que el beneficio del dipirona sigue superando los riesgos en sus indicaciones autorizadas.**

Metimazol (dipirona), código ATC N02BB02, es una pirazolona, no narcótica, con efectos analgésicos, antipiréticos y espasmolíticos. El mecanismo de acción no se ha comprendido completamente pero los datos sugieren que su principal metabolito (4-metil-amino-antipirina; 4-MAA) puede tener acción a nivel central y periférico <sup>(1)</sup>.

Está aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en el tratamiento del dolor agudo moderado o intenso postoperatorio o postraumático, de tipo cólico o de origen tumoral y fiebre alta que no responda a otras medidas terapéuticas incluidos antipiréticos de primera elección <sup>(1)</sup>.

En sus aspectos farmacocinéticos, tras su administración por vía oral, se hidroliza rápidamente a nivel gástrico a su principal metabolito, 4-MAA, el cual presenta absorción completa sin verse afectada por alimentos. Este y otros metabolitos se unen a proteínas plasmáticas en distinta proporción siendo su vida media de eliminación variable de 2 a 11 horas. Posteriormente sufre metabolismo hepático mediante oxidación, desmetilación y acetilación y se excreta principalmente por vía renal <sup>(1)</sup>.

**En las reacciones adversas descritas por AEMPS desde el punto de vista hematológico, se encuentran agranulocitosis y trombocitopenia (<1/10.000), leucopenia (<1/1.000) y en frecuencia no conocida anemia aplásica y pancitopenia (incluyendo casos mortales) <sup>(1)</sup>.**

La agranulocitosis se manifiesta clínicamente en forma de fiebre, escalofríos, odinofagia, disfagia, estomatitis, rinitis, faringitis, inflamación del tracto genital e inflamación anal. La linfadenopatía o esplenomegalia es pequeña o inexistente. Se observa un aumento considerable de la velocidad de sedimentación (VES) y los granulocitos se reducen significativamente o alcanzan a desaparecer totalmente. La serie roja y el recuento plaquetario pueden ser anormales <sup>(1,2)</sup>. La agranulocitosis no depende de la dosis administrada y sus síntomas pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento, incluso poco después de su finalización. También puede ocurrir en pacientes que han sido tratados previamente sin complicaciones.

**Al consultar el Centro Monitorización de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud en Uppsala (VigiAccess), se informa al 23 de octubre del 2024, 41580 reportes de eventos adversos con metimazol de los cuales la agranulocitosis correspondió 2330 (5,6%) <sup>(3)</sup>.\***

*\* La información en esta base de datos describe posibles eventos adversos que se han observado con el uso de un medicamento, mediante notificaciones espontáneas. No confirma ni establece causalidad entre el evento adverso observado y el uso del medicamento, así como tampoco determina su frecuencia.*

## **Antecedentes de alertas previas**

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 <sup>(4)</sup>. A su vez, se realizaron una serie de recomendaciones los y las prescriptores/as.

En diciembre de 2023, la AEMPS emitió una nueva nota de seguridad acerca del uso de dipirona y riesgo de agranulocitosis tras finalizar una revisión de datos del periodo 2018 a 2023, manteniendo su postura acerca del uso de dipirona y las recomendaciones realizadas en la alerta previa <sup>(5)</sup>. 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.

### Alerta actual

**La AEMPS informó sobre las conclusiones de la evaluación realizada por la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency*; EMA) respecto al riesgo de agranulocitosis asociado al uso de dipirona.** Esta revisión, iniciada en junio de 2024 a solicitud de la Agencia Finlandesa de Medicamentos tras varios casos notificados de agranulocitosis, concluye que **el beneficio del dipirona sigue superando los riesgos en sus indicaciones autorizadas**. Además, se refuerzan las medidas para identificar y diagnosticar tempranamente esta complicación, aunque no se puede confirmar ni descartar un riesgo mayor en poblaciones con características genéticas y/o étnicas específicas <sup>(6)</sup>.

Las conclusiones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA serán ratificadas por el Grupo de Coordinación (CMDh). **La información actualizada se incorporará tanto en la ficha técnica como en el prospecto de los medicamentos que contienen dipirona**, y estará disponible en el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).

El beneficio de dipirona  
sigue superando los  
riesgos en sus indicaciones  
autorizadas.

Así mismo, **se recomienda a los profesionales sanitarios y pacientes seguir las sugerencias:**

- Los pacientes deben ser informados de que suspendan el tratamiento y busquen atención médica inmediata si presentan algunos síntomas sugestivos de agranulocitosis. El uso del dipirona, al disminuir la fiebre, puede hacer que este síntoma pase desapercibido. De manera similar, en los pacientes que reciben terapia antibiótica, los síntomas pueden ser menos evidentes o estar enmascarados.
- Si los síntomas sugieren agranulocitosis, debe realizarse un hemograma completo de inmediato y suspender el tratamiento sin esperar a los resultados.
- Dipirona no debe administrarse a pacientes que hayan experimentado previamente agranulocitosis por dipirona, ni en aquellos pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea o enfermedades del sistema hematopoyético.

- 
- Debido a que la agranulocitosis puede desarrollarse de manera impredecible en cualquier momento del tratamiento, y al no demostrarse la efectividad de los controles de recuento sanguíneo, se ha eliminado la recomendación de llevar a cabo dicho control.
- 

### Situación del medicamento en Uruguay

En Uruguay, dipirona se encuentra en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) con indicaciones similares a las agencias reguladoras internacionales y se comercializa en comprimidos, solución oral y ampollas. A la fecha no hay alertas similares en Uruguay <sup>(7)</sup>.

### Conclusiones

Dipirona es un fármaco ampliamente utilizado, pero su relación con el riesgo de agranulocitosis, aunque baja en prevalencia, ha generado preocupación a nivel internacional, fundamentalmente en Europa. La farmacovigilancia es una herramienta esencial para monitorear eventos adversos poco frecuentes pero potencialmente graves, como la agranulocitosis. Si bien la incidencia es muy rara, las consecuencias pueden ser graves, lo que justifica una vigilancia continua. La implementación de sistemas de farmacovigilancia robustos permite detectar de manera temprana cualquier señal de riesgo, contribuyendo a la seguridad del paciente sin privarlos de un tratamiento efectivo.

---

### ¿Qué hacer con esta información?

Se alienta a los y las médicos/as prescriptores/as a seguir las recomendaciones de la EMA e informar a los pacientes sobre los efectos adversos más frecuentes con el uso de dipirona, incluyendo síntomas y signos de alarma compatibles con agranulocitosis.

Recordamos a los profesionales sanitarios y al público en general la importancia de realizar la notificación al [Ministerio de Salud Pública \(MSP\)](#) de cualquier evento adverso con el uso de estos fármacos.

---

## Bibliografía

1. Metamizol, presentación comprimidos. Ficha Técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/68116/P\\_68116.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/68116/P_68116.pdf)
2. Metamizol, presentación solución oral. Ficha Técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72149/fichatecnica\\_72149.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72149/fichatecnica_72149.html.pdf)
3. Organización Mundial de la Salud. Vigiacess (octubre de 2024). Disponible en: <https://www.vigiaccess.org/>
4. Metamizol y riesgo de agranulocitosis. Alerta 2018. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2018/ni\\_muh\\_fv-15-2018-metamizol-agranulocitosis/](https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2018/ni_muh_fv-15-2018-metamizol-agranulocitosis/)
5. Inthamoussu M, Pereira P. Dipirona y riesgo de agranulocitosis [Internet]. Unidad de Farmacovigilancia, Unidad Académica de Farmacología y Terapéutica. Enero 2024. Disponible en: [https://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/Alerta\\_metamizol\\_2024.pdf](https://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/Alerta_metamizol_2024.pdf)
6. Metamizol y riesgo de agranulocitosis. Conclusión de la Agencia Europea 2024. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/metamizol-y-riesgo-de-agranulocitosis-conclusiones-de-la-evaluacion-europea/#>
7. Ministerio de Salud Pública. Listado de medicamentos. Uruguay. Disponible en: <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/ListadoMedicamentos/servlet/com.listadomedicamentos.listadomedicamentos>