

# METAMIZOL Y RIESGO DE AGRANULOCITOSIS



Autora: Laura Vázquez Gómez

Tutora: Dra. Obdulia Pilar Munguía López

Trabajo de Fin de Grado. Grado en Farmacia

Facultad de Farmacia

Curso académico 2019-2020

Convocatoria: Septiembre

## ÍNDICE

Abstract.....	2
1. Introducción.....	3
1.1 Metamizol y usos.....	4
1.2 Mecanismo de acción.....	5
1.3 Propiedades farmacocinéticas.....	8
1.4 Agranulocitosis como reacción adversa más grave.....	9
2. Objetivos.....	11
3. Metodología.....	11
4. Resultados.....	11
5. Conclusiones.....	14
6. Bibliografía	

## **Abstract**

Metamizole or dipyrone is a drug that has been on the market for almost 100 years and is used for successful analgesic and antipyretic treatment.

Agranulocytosis is a very serious complication that can appear in patients after the administration of metamizole, during or after treatment.

There is a great geographic variability in the incidence of agranulocytosis, being higher in some northern European countries if we compare it with southern and South American countries. The fact that more has been diagnosed in these patients has suggested a predisposing hereditary factor, which is why some studies go in this direction.

For this reason, there are many countries where its use is prohibited, others where it is dispensed with a prescription and others where the sale is free.

## 1. Introducción

### 1.1 Metamizol y usos

El metamizol o dipirona procede de la fenazona (antipirina) (Figura1), un compuesto con estructura relativamente simple que se sintetizó y empezó a utilizar alrededor de 1880. Esta molécula, posteriormente modificada para mejorar sus propiedades analgésicas y antipiréticas dio lugar a diversos fármacos, entre ellos el metamizol (1).

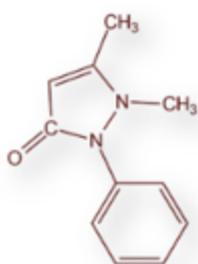


Figura 1. Fenazona (antipirina). Tomada de Info-farmacía: Dipirona y agranulocitosis (7).

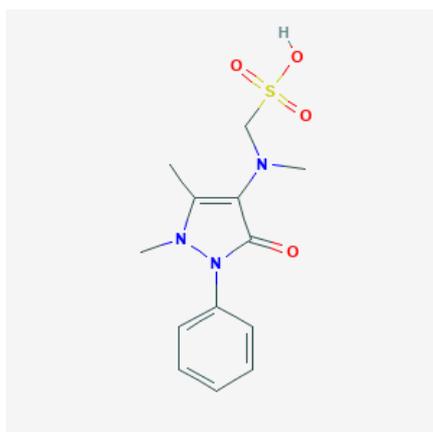


Figura 2. Estructura del metamizol. Tomada de PubChem (8).

Clínicamente, el metamizol (Figura 2) es una pirazolona analgésica no ácida, no narcótica, con efectos analgésicos, antipiréticos y espasmolíticos y escaso poder antiinflamatorio a dosis habituales si la comparamos con los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) aunque este efecto antiinflamatorio se puede conseguir a dosis supratrapéuticas (1,2).

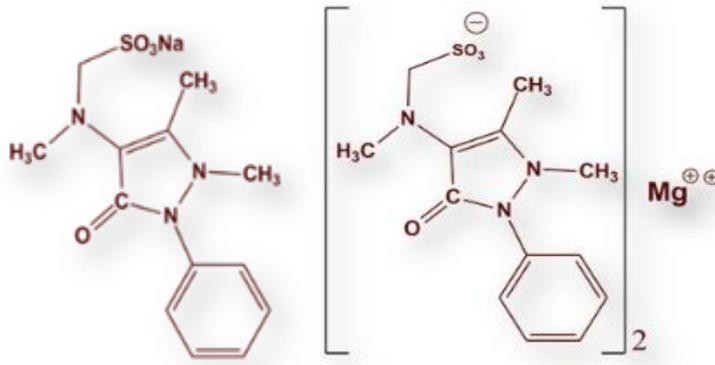


Figura 3. Sal sódica del metamizol. (izquierda). Sal magnésica del metamizol (derecha) (Nolotil®). Tomada de Dipirona y agranulocitosis (7)..

El metamizol es un profármaco que se descompone espontáneamente después de la administración oral a compuestos de pirazolona estructuralmente relacionados dando lugar a metabolitos in vivo más grandes, como 4-metil-amino-antipirina (4-MAA), 4-amino-antipirina (4-AA), 4-acetil-amino-antipirina (4-AAA) y 4-formil-amino-antipirina (4-FAA). Sus efectos farmacológicos se atribuyen a los metabolitos activos 4-MAA y 4-AA (1,3).

Químicamente, el compuesto se denomina ácido [(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenilpirazol-4-il) -metilamino] metanosulfónico, que fue lanzado por primera vez al mercado en 1922 y es un medicamento ampliamente utilizado. Se comercializa en forma de sal, que puede ser sódica o magnésica (Figura 3). La más usada hoy en día en España es la sal magnésica, de nombre comercial Nolotil® del laboratorio alemán Boehringer Ingelheim, además de otros genéricos con ese principio activo. (7,8,9).

En los últimos años, se ha utilizado como medicamento en las siguientes situaciones (Tabla 1):

- a. Para mejorar el dolor postoperatorio, se puede usar solo para detener los dolores leves a moderados, pero aún más importante es su uso como componente de la analgesia multimodal, se han alcanzado muy buenos resultados en el tratamiento del dolor agudo usando metamizol en combinación con AINE, incluido el ketoprofeno o con analgésicos opioides.
- b. Es efectivo por vía intravenosa para el tratamiento agudo de la cefalea tensional episódica.

- c. También es eficaz como analgésico en la lucha contra los dolores viscerales.
- d. Tiene algunas aplicaciones en el tratamiento de dolores asociados con neoplasias.
- e. El metamizol se suministra con frecuencia en el tratamiento de estados espásticos, como los cólicos que afectan a los tractos gastrointestinal, biliar o urinario, a causa de su fuerte acción analgésica y relajante. Las propiedades analgésicas y espasmolíticas del metamizol lo convierten en un fármaco de elección en la terapia de los dolores por cólico.
- f. Sin embargo, a pesar de tener propiedades antipiréticas, el metamizol no es un fármaco de elección en el tratamiento de la fiebre, pero es aplicable en casos de fiebre refractaria a otros tratamientos (3).

**Tabla 1. Efectos principales del metamizol. Tomada de Dipirona: ¿Beneficios subestimados o riesgos sobredimensionados? Revisión de la literatura (4).**

<b>Efecto analgésico</b>	Dolor postoperatorio
	Dolor agudo relacionado con el espasmo del músculo liso (ej., cólico renal y biliar)
	Cefalea
	Dolor dental
	Dolor crónico, incluyendo dolor relacionado con cáncer
<b>Efecto antipirético</b>	Fiebre, incluyendo fiebre refractaria

## 1.2 Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del metamizol comprende un efecto a nivel periférico, reduciendo la actividad de nociceptores sensibles a la activación de dolor y centralmente al actuar sobre la sustancia gris periacueductal (PAG), activando las vías inhibitorias del dolor (4).

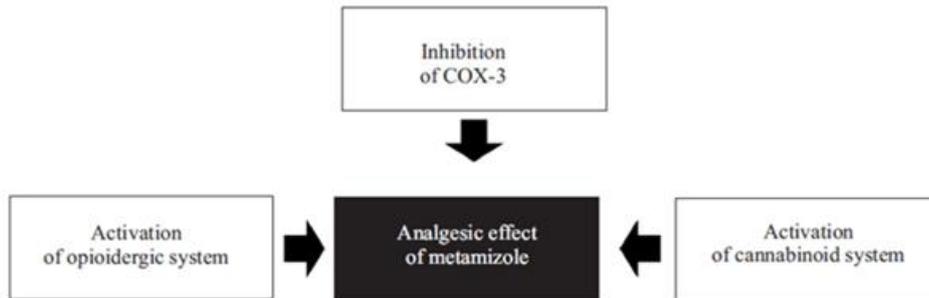
El metamizol se clasifica actualmente como un analgésico no opioide, aunque durante mucho tiempo se incluyó incorrectamente en el grupo de los AINE. Los mecanismos implicados en su efecto analgésico no se comprenden rotundamente y a menudo se han publicado resultados controvertidos (1).

Gracias al descubrimiento de las isoformas de la ciclooxigenasa se pudo reinterpretar los mecanismos implicados en la acción de este medicamento. De acuerdo con las referencias disponibles, el metamizol alivia el dolor bloqueando la ciclooxigenasa 3 (COX-3).

Los posibles mecanismos responsables del efecto analgésico del metamizol son (Figura 4):

1. Este primer mecanismo concluyó que el metamizol, como el paracetamol, fenacetina o antipirina, tiene un efecto inhibitor sobre la actividad de la COX-3 en el cerebro de un modelo animal. La COX-3 es una variante de inserción de la COX-1, que se produce principalmente en el SNC. El retraso de la COX-3 lleva a una reducción en la síntesis de la prostaglandinaE2 (PGE2). Como resultado del bloqueo de la síntesis del PGE2 en el SNC, la sensibilidad de los nociceptores a los mediadores del dolor disminuye, lo que también significa que la excitabilidad de estos receptores es más baja, y así se logra un efecto analgésico.
2. Independientemente de la inhibición de la síntesis de PGE2, otros mecanismos participan en la producción del efecto analgésico del metamizol. El sistema cannabinoide, que es el sistema que tiene un papel importante en la regulación de la sensación de dolor, probablemente esté involucrado. Se determinó que las araquidonoil aminas de los metabolitos activos de metamizol, es decir MAA y AA, son agonistas hacia los receptores cannabinoides tipo 1 (CB1), que también son los receptores incluidos en el sistema antinociceptivo descendente. Se conoce que la activación de los receptores CB1 reducen la transmisión gabaérgica en materia gris periacueductal, que desinhibe activando las neuronas (principalmente las glutaminérgicas) e inicia la antinocicepción, como consecuencia de la activación de la vía de descenso.
3. La activación del sistema opiáceo endógeno por el metamizol para inducir un efecto analgésico parece ser un tercer mecanismo de actuación. Por un lado, se ha visto que la microinyección en la PAG de metamizol induce

la antinocicepción en ratas despiertas y, cuando se lleva a cabo repetidamente, induce a la tolerancia al metamizol y tolerancia cruzada a la morfina (PAG es el sitio principal de la analgesia opiácea). También se ha visto que la aplicación de naloxona, que es un antagonista de los receptores opiáceos, en el PAG de ratas eliminó el efecto analgésico de la administración sistemática de metamizol, lo cual sugiere que este efecto está mediado por el sistema opiáceo.



**Figura 4. Posible mecanismo responsable del efecto analgésico del metamizol. Tomada de Pharmacological characteristics of metamizole (3).**

Aunque durante muchos años el metamizol fue clasificado como un AINE, hoy en día se piensa que el fármaco produce sólo un efecto antiinflamatorio muy débil probablemente porque es un débil inhibidor de la COX-1 e inhibidor de la COX-2. Sin duda, el medicamento produce una fuerte inhibición de a COX-3. Aunque se ha demostrado que el metamizol inhibe tanto la COX-1 como la COX-2 pero no se sabe con certeza si el efecto es clínicamente significativo.

En cuanto a su acción antipirética, se ha demostrado que el metamizol puede bloquear tanto a las vías de PG dependientes como a las vías independientes de la fiebre inducidas por el lipopolisacárido que reduce la concentración de PGE2 en el plasma y en el líquido cefalorraquídeo, pero no inhibe la síntesis hipotalámica de la PGE2 (3).

Finalmente, el metamizol presenta un efecto antiespasmódico debido a la inhibición de la liberación del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular como resultado de una reducción en la síntesis de inositol fosfato (1).

### 1.3. Propiedades farmacocinéticas

Cuando nos referimos a las propiedades farmacocinéticas del metamizol, en realidad hablamos de las características de sus metabolitos porque el metamizol es un profármaco, que en un entorno hidratado por un mecanismo no enzimático sufre una descomposición espontánea y da lugar a numerosos productos metabólicos (3,6).

El metamizol administrado por vía oral se absorbe casi de forma completa ya que se hidroliza rápidamente en el jugo gástrico a su principal metabolito, la MAA, la cual es fácilmente absorbida (2).

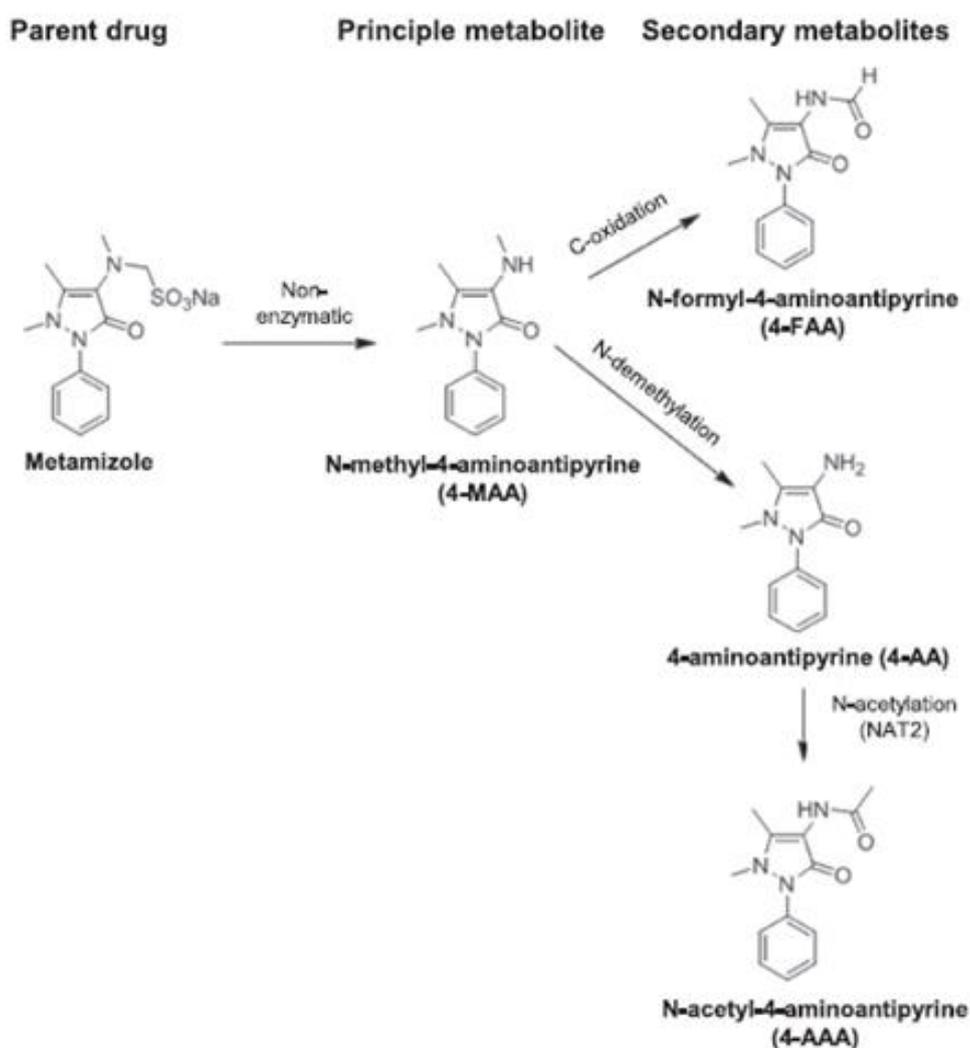


Figura 5. Metabolismo del metamizol. Tomada de N-demethylation of N-methyl-4-aminoantipyrine, the main metabolite of metamizole (10).

El 4-MAA (Figura 5) se metaboliza en el hígado por desmetilación y produce 4-AA; a su vez, el 4-MAA por oxidación genera 4-FAA; y finalmente la 4-AA es acetilada por la N-acetiltransferasa para formar 4-AAA. Aunque los cuatro metabolitos principales del metamizol están bien descritos, solo se ha identificado la enzima responsable de la formación de 4-AAA, una N-acetiltransferasa polimorfa, identificada posteriormente como N-acetiltransferasa tipo 2 (NAT2). Los efectos antipirético, analgésico y antiinflamatorio de metamizol se pueden atribuir a los metabolitos 4-MAA y 4-AA (2,4,10).

La unión a proteínas plasmáticas de los cuatro metabolitos principales del metamizol es menor al 60%. Por otro lado, el metamizol puede atravesar la barrera placentaria y los metabolitos se excretan en la leche materna (2,4).

Después de la administración oral e IV, se excreta más del 90 % de la dosis en la orina al cabo de 7 días. Solo el 3% del metamizol administrado se excreta en la orina como 4-MAA, el resto se excreta principalmente como 4-AA, 4-AAA y 4-FAA, así como metabolitos menores adicionales. La vida media de eliminación de metamizol radiomarcado es de unas 10 horas. Para 4-MAA, después de una dosis única por vía oral es de 2,7 horas; para los demás metabolitos principales la vida media oscila entre 3,7 y 11,2 horas. Los niños eliminan los metabolitos más rápidamente que los adultos (2,10).

En pacientes con insuficiencia hepática, las vidas medias de 4-MAA y 4-FAA se triplicaron. En pacientes con la función renal alterada, se reduce la eliminación de algunos metabolitos (4-AAA, 4-FAA). Por lo tanto, se deben evitar las dosis elevadas en sujetos con la función hepática y renal alterada (2).

#### **1.4. Agranulocitosis como reacción adversa más grave**

La agranulocitosis es un trastorno hematológico grave, de riesgo vital, con una mortalidad de 3 a 8%, en la que se aprecia una reducción severa y selectiva de los neutrófilos circulantes. Aparece con frecuencia como reacción adversa a medicamentos. El criterio diagnóstico oscila, según los estudios, entre un

recuento de neutrófilos inferior a  $1000/\text{mm}^3$  y un recuento de granulocitos de 0 a  $180/\text{mm}^3$  (12,14).

Los fármacos pueden producir agranulocitosis por citotoxicidad directa sobre la médula ósea o sobre la célula (citostáticos), por hemotoxicidad debido a una baja tolerancia o menos umbral al efecto, y por un mecanismo inmunológico como la hipersensibilidad alérgica. Este es el caso de la agranulocitosis por dipirona, aunque para la mayoría de los fármacos el mecanismo de la agranulocitosis es desconocido. Además, se ha visto que los factores genéticos pueden influir a la predisposición de alguno de estos mecanismos (11).

La agranulocitosis producida por metamizol es la reacción adversa más temida y reconocida de este fármaco, aunque muy poco frecuente en la práctica clínica habitual. Su incidencia es difícil de estimar y ha sido motivo de polémica, habiéndose descrito cifras entre 1/3000 hasta 1/1000000. La agranulocitosis relacionada con el metamizol se define como una reacción adversa tipo B, es decir, aquella reacción independiente de la acción farmacológica, que no se puede predecir, de incidencia baja y alta morbimortalidad. Suele ocurrir entre los dos primeros meses de la toma del fármaco y la afectación de las otras series hematopoyéticas conlleva un mayor porcentaje de desenlace fatal. Existen factores predisponentes para su desarrollo como pueden ser: zonas geográficas de mayor latitud, duración del tratamiento mayor de 21 días, mujeres, pacientes polimedcados y portadores del serotipo HLA A24 antígeno leucocitario (11,13).

Este riesgo no es dosis dependiente y puede aparecer en cualquier momento de tratamiento, e incluso en pacientes que hayan recibido metamizol con anterioridad sin haber experimentado una reacción adversa. Este medicamento es para uso a corto plazo. En caso de que el tratamiento deba prolongarse más de una semana, deberá llevarse a cabo con una vigilancia estrecha de la aparición de signos o síntomas de agranulocitosis y se realizarán, a criterio médico controles del recuento sanguíneo, incluyendo la fórmula leucocitaria (2).

Debido a esto, hoy en día, existe una controversia en cuanto a su uso, hay muchos países donde se sigue usando como analgésico habitual mientras que en otros su uso está prohibido (16).

## **2. Objetivo**

El objetivo de la revisión bibliográfica presentada se centra en analizar las características clínicas y epidemiológicas de la agranulocitosis provocada por el metamizol y valorar su incidencia en la población general.

## **3. Metodología**

La metodología empleada para la realización de la presente revisión bibliográfica se ha basado en la consulta de diferentes bases de datos como Medline y Pubmed. Las palabras claves para su búsqueda han sido: metamizol, agranulocitosis, dipirona, mecanismo de acción, neutropenia, seguridad, interacciones farmacológicas. También se ha recurrido a la ficha técnica del metamizol.

## **4. Resultados**

Desde 1946 se conoce la agranulocitosis como efecto adverso de la dipirona y la bibliografía relacionada con este evento es abundante. Hay un informe de 2015 con un resumen de 1417 informes internacionales y 77 informes suizos provenientes de la base de datos global de la Organización Mundial de la Salud y la base de datos de farmacovigilancia suiza que analiza los informes de seguridad de casos individuales de reacciones adversas hematológicas asociadas al metamizol (15,18).

En este estudio se puede observar que la agranulocitosis fue la reacción adversa más común entre los dos conjuntos de datos y que también puede afectar al resto células sanguíneas. Además, la mayor parte de casos era en mujeres con un rango de edad de 60 años. En cuanto a la edad no hubo diferencia entre los casos internacionales y suizos con un predominio de edad de 70 a 79 años (18 a 19%) (18). La duración del tratamiento tiene una media entre 8 y 13 días, respectivamente. Además, se puede calcular el tiempo de latencia en los casos internacionales con una mediana de 7 días hasta el diagnóstico del trastorno sanguíneo (Figura 6), y en los suizos el tiempo de latencia era de 14 días.

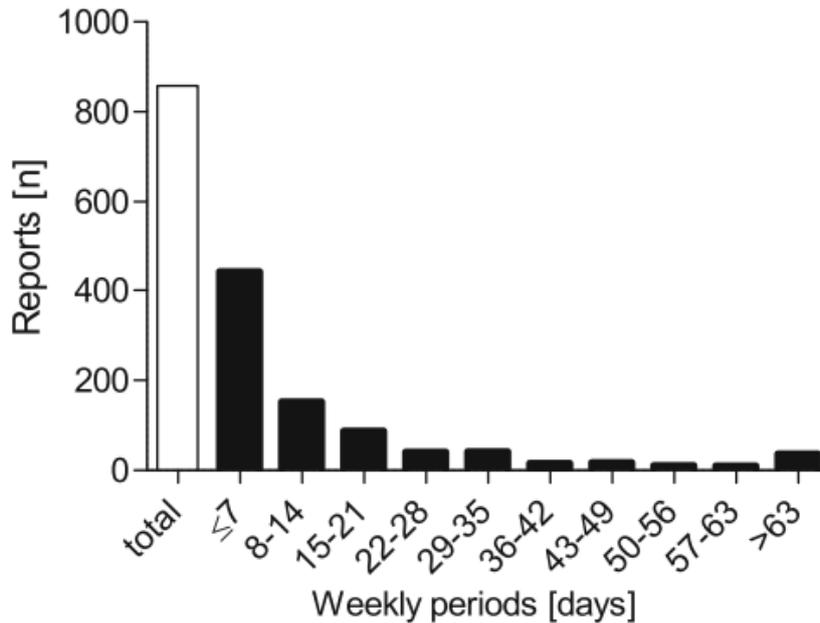


Figura 6. Tiempos de latencia por períodos semanales para reacciones adversas hematológicas asociadas al metamizol notificados a VigiBase™. Tomada de Hematological safety of metamizole: retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports (18).

En la figura 7 se muestra la tasa de notificación anual internacional de reacción adversa hematológica asociada con metamizol y la tasa de notificación de casos con desenlace fatal. La Organización Mundial de la Salud ha notificado 186 (13%) informes individuales de seguridad hematológicos asociados a metamizol con desenlace fatal, el primero en 1968 y 85 desde 2008. Además, el número anual de informes hematológicos y aquellos con desenlace fatal tuvo un aumento a la vez que las ventas de metamizol en los últimos años.

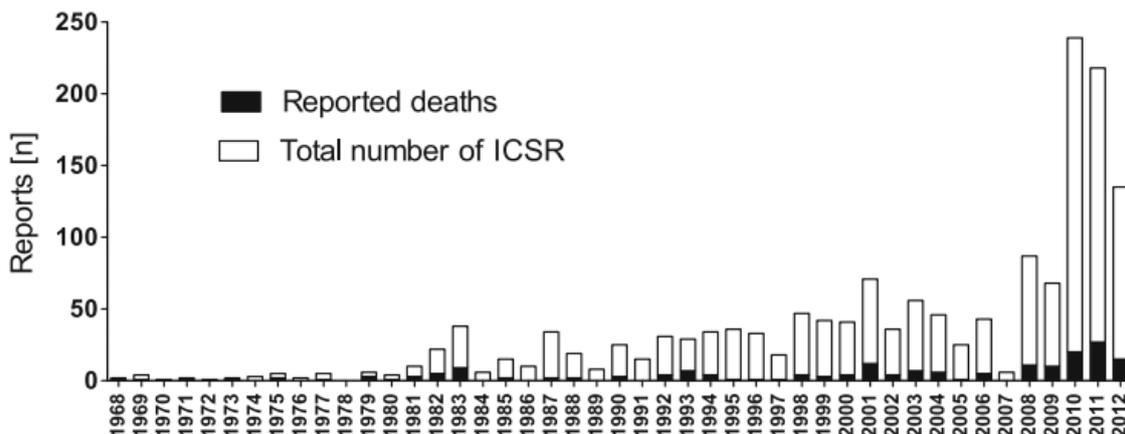


Figura 7. Tasa de reacciones adversas hematológicas al metamizol y tasa de casos fatales. Tomada de Hematological safety of metamizole: retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports (18).

Finalmente, se hizo una comparación entre las tasas anuales de agranulocitosis por metamizol con las cifras de ventas suizas coordinadas con todas las preparaciones de metamizol en el mercado suizo. De esta manera, gracias a las cifras de ventas se pudo calcular la incidencia mínima que fue de 0,46 a 1,63 casos por millón de personas-día de uso (2006-2012) (18).

El estudio de EudraVigilance 1987-2017 (sistema de análisis y seguimiento de reacciones adversas a medicamentos de la Unión Europea) analiza los informes espontáneos de agranulocitosis provocados por el metamizol con respecto a las características del paciente y el tratamiento, así como los resultados fatales con respecto a los no fatales y hacer una comparación entre los países.

En este estudio se incluyeron un total de 1448 informes de 31 países diferentes (Alemania 42.0%; España 29.6%; Suiza 13.1%; otros países 15.3%). En un análisis exhaustivo encontramos que la mitad de las agranulocitosis producidas por metamizol comenzaron a los 13 días después del inicio del tratamiento. Los pacientes que habían recibido metamizol con anterioridad presentaron un intervalo de tiempo más corto en producirse el efecto adverso. Los casos fatales eran mayores si ya lo habían probado con anterioridad y si sufrían más comorbilidades. Además, los casos tratados con metotrexato parecían tener un mayor riesgo de morir. También hubo diferencias entre los datos aportados por los países, concretamente en la edad del paciente y las indicaciones para el tratamiento. Por otro lado, la combinación de dos estudios con datos de 158 pacientes con agranulocitosis provocada por dipirona nos indica que el intervalo de la agranulocitosis fue de 1-2 días en 33 (21%), de 3-21 días en 91 (58%) y más de 21 en 34 (21%). Estos datos sugieren que potencialmente dos mecanismos diferentes pueden apuntalar la complicación. Por lo tanto, como la agranulocitosis puede desarrollarse semanas después de la última administración, los prescriptores y los pacientes deben conocer sus signos y síntomas (15,19).

En cuanto a la causa de la agranulocitosis por metamizol se propone un proceso multifactorial que implicaría a los antígenos leucocitarios humanos (HLA). Todo

ello debido a que se cree que hay predisposición genética porque británicos, irlandeses y escandinavos corren un mayor riesgo de agranulocitosis inducida por dipirona. La tasa de eventos era aproximadamente 2.5 veces mayor en la población local británica, en comparación con la población general, y llegaron a la conclusión de que el uso del metamizol debe evitarse en esta población. Además, estudios anteriores sobre la incidencia de la agranulocitosis inducida por dipirona muestran una amplia variación geográfica, 15 por ejemplo, que van desde un caso por 1439 recetas en Suecia a un caso por 133 000-466 000 tratamientos en Grecia.

Por otro lado, se cree que las diferencias geográficas en el riesgo podrían explicarse en parte por los distintos usos del metamizol en términos de dosis, duración y medicamentos concomitantes.

Los estudios sugieren que la presencia del alelo HLA con la variante HLA A24-B7 puede causar la sensibilización y desencadenar agranulocitosis en estos pacientes al administrarles estos medicamentos. Esto explicaría que determinados grupos de población, ingleses, irlandeses y escandinavos, portadores de ciertos genes relacionados además de la variante del alelo, sean más susceptibles de sufrir un evento de este tipo. Aunque estos descubrimientos requieren la confirmación de otros grupos independientes, el análisis proporciona evidencia tentativa de que estos genotipos de HLA pueden estar relacionados con la agranulocitosis inducida por metamizol (15).

A lo largo de la historia ha habido países que retiraron el metamizol de los mercados (Reino Unido, Estados Unidos y Suecia, 1970) cuando se empezaron a utilizar los AINE como analgésicos.

Sin embargo, en estudios más recientes realizados en otros países europeos como España, Suiza, Alemania, Polonia y de América Latina, la incidencia de agranulocitosis por metamizol es muy baja. Debido a esto, en algunos de ellos se dispensa incluso sin receta médica.

En la actualidad la situación de los países es la siguiente:

En Bélgica, Alemania (analgésico más recetado en 2012), Italia, Portugal, España y Suiza se dispensan con receta.

En Brasil, el más utilizado en la automedicación, China, Israel, México, Polonia, Turquía y Rusia se dispensan sin receta (16).

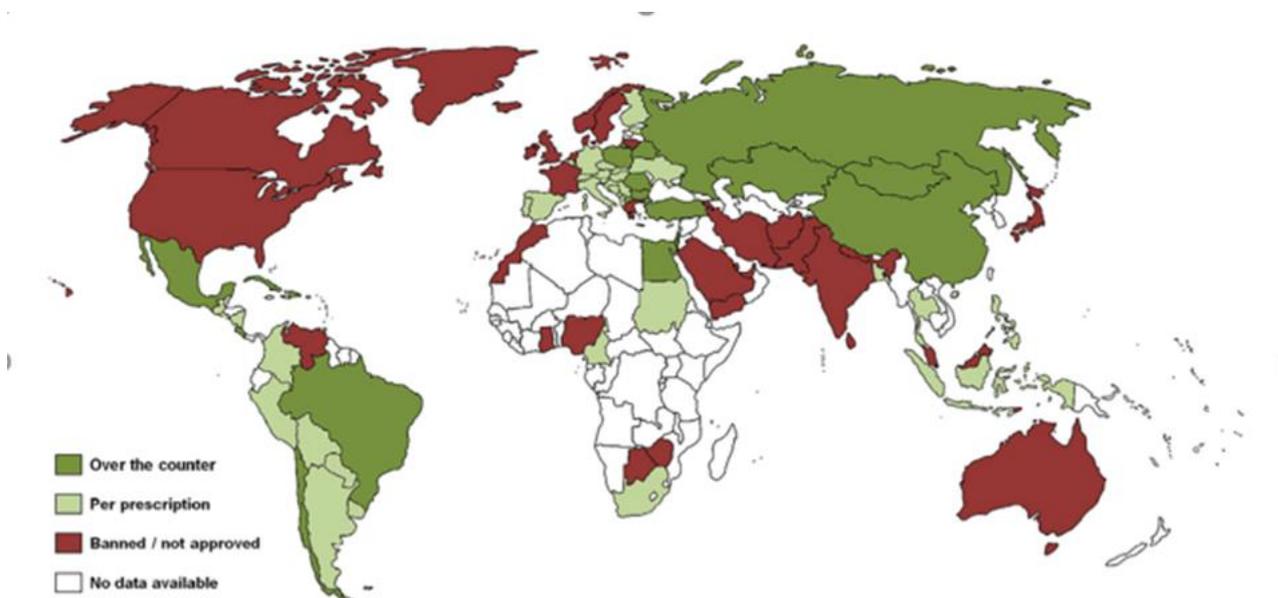


Figura 6. Estado del metamizol en todo el mundo. Tomada de Metamizole (Dypirone) and the Liver: A Review of the Literature (16).

No hay que olvidar, como bien dice la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que estos medicamentos están catalogados como medicamentos de prescripción y en cuanto a sus recomendaciones de uso por profesionales de la salud son:

- Utilizar metamizol solo para tratamientos de corta duración (7 días como máximo), dentro de sus indicaciones autorizadas y a las dosis mínimas eficaces.
- Si es necesario un tratamiento más prolongado, realizar controles hematológicos periódicos, incluyendo fórmula leucocitaria.
- Durante el tratamiento, vigilar la aparición de sintomatología indicativa de agranulocitosis, informando a los pacientes que, en tal caso, suspendan el tratamiento.
- Antes de prescribir metamizol, realizar una anamnesis detallada para evitar su uso en pacientes con antecedentes de reacciones de

hipersensibilidad o hematológicas a metamizol, pacientes con tratamiento inmunosupresor o con medicamentos que pueden producir agranulocitosis.

- Adoptar especial precaución en caso de pacientes de edad avanzada.
- No utilizar metamizol en pacientes en los no sea posible realizar controles (p. ej. población flotante) (17).

## **5. Conclusiones**

1. El metamizol, a pesar de su antigüedad y su relación con la agranulocitosis como efecto no deseado potencialmente grave, es un medicamento de uso común hoy en día. Su dispensación depende del país. Desde aquellos donde está prohibido, hasta donde puede dispensarse sin receta médica.
2. El tiempo de aparición de la agranulocitosis después de la administración del medicamento es variable, es más grave en ancianos y polimedicados y puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento, aunque se haya administrado con anterioridad.
3. Parece haber una relación entre el riesgo de agranulocitosis y presencia de variantes en el sistema HLA, es conocida una variante específica de alelo HLA que en este caso sería HLA A24-B7, que haría a los pacientes más susceptibles a sufrir un cuadro de este tipo, lo que explicaría la mayor probabilidad que parece que existe en determinadas poblaciones.

## 6. Bibliografía

(1) Collares E, Troncon L. Effects of dipyron on the digestive tract. Brazilian Journal Of Medical And Biological Research 2019;52(2). DOI: 10.1590/1414-431X20188103

(2) Cima [Internet]: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Aemps); 2006. Ficha Técnica Metamizol; [Revisado 2019, Consultado 4 Sept 2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/68116/FT\\_68116.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/68116/FT_68116.html.pdf)

(3) Jasiocka A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. Polish journal of veterinary sciences 2014;17(1):207. DOI: 10.2478/pjvs-2014-0030

(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 2014;43(1):173-195. DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/rcciquifa.v43n1.45472>

(5) Lampl C, Likar R. Metamizole (dipyron): mode of action, drug–drug interactions, and risk of agranulocytosis. Schmerz 2014;28(6):584-590. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00482-014-1490-7>

(6) Carrillo-Torres O, Molina-García R, María Rascón-Martínez D, Díaz-Mendoza A. Respondiendo a la interrogante: ¿el metamizol es o no un antiinflamatorio no esteroideo? Revista Mexicana de Anestesiología [Internet]. 2019 Apr [cited 2020 Jul 28];42(2):98–103. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/accedys2.bbtk.ull.es/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=136486625&lang=es&site=ehost-live>

(7) Info-farmacia: Dipirona y agranulocitosis [Internet]: 13 de Nov 2018 [Consultado 4 Sept 2020]. Disponible en: <http://www.info-farmacia.com/ultimas-publicaciones/dipironayagranulocitosis>

(8) PubChem [Internet]: U.S. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information; 2004. PubChem Compound Summary for CID 3111, Metamizole; [cited 2020 Sept. 4]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metamizole>

(9) Morán A. Ibuprofeno, paracetamol, metamizol... analgésicos, esos medicamentos que nos calman los dolores [Internet]. Dciencia: ciencia para todos: Dciencia. [Internet]. [Consultado 4 Sept 2020]. Disponible en: <https://www.dciencia.es/ibuprofeno-paracetamol-metamizol-analgescicos-esos-medicamentos-que-nos-calman-los-dolores/>

(10) Bachmann F, Duthaler U, Rudin D, Krähenbühl S, Haschke M. N-demethylation of N-methyl-4-aminoantipyrine, the main metabolite of metamizole. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2018; 120:172-180. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.05.003>

(11) Serrano Benavente RA, Pérez Ruiz A, Martín Aurióles E. Agranulocitosis por Metamizol. Actualidad en farmacología y terapéutica 2015;13(3):195-197. Disponible en: [https://puntoq.ull.es/permalink/f/1rcchus/TN\\_dialnetART0000925983](https://puntoq.ull.es/permalink/f/1rcchus/TN_dialnetART0000925983)

(12) Universitat Autònoma de Barcelona. Divisió de Farmacologia Clínica-Institut Català de Farmacologia. Agranulocitosis por medicamentos [Internet].

Barcelona; 1987 [cited 2020 Jul 30]. Disponible en:  
<https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/es/bg10.87e.pdf>

(13) Hemmersbach-Miller M, Conde Martel A, Acosta Ariles M, Suárez Ortega S. Doble episodio de agranulocitosis probablemente causada por metamizol. *Farmacia Hospitalaria* 2005;29(2):148-149. Disponible en:  
[https://www.sefh.es/fh/14\\_14.pdf](https://www.sefh.es/fh/14_14.pdf)

(14) Banchemo P, Giachetto G. Agranulocitosis inducida por medicamentos. *Archivos de Pediatría del Uruguay* 2002. Disponible en:  
<http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v73n2/banchemo.pdf>

(15) Shah R. Metamizole (dipyrone)-induced agranulocytosis: Does the risk vary according to ethnicity? *J Clin Pharm Ther* 2019;44(1):129-133. DOI: 10.1111/jcpt.12768.

(16) Lutz M. Metamizole (Dipyrone) and the Liver: A Review of the Literature. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2019;59(11):1433-1442. DOI: 10.1002/jcph.1512

(17) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Notas Informativas de medicamentos de uso humano- seguridad. Metamizol y Riesgo de Agranulocitosis. AEMPS; 2018 [4 de septiembre de 2020]. Disponible en :  
[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI\\_MUH\\_FV-15-2018-metamizol-agranulocitosis.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-15-2018-metamizol-agranulocitosis.pdf)

(18) Blaser L, Tramonti A, Egger P, Haschke M, Krähenbühl S, Rätz Bravo A. Hematological safety of metamizole: retrospective analysis of WHO and Swiss

spontaneous safety reports. Eur J Clin Pharmacol 2015;71(2):209-217. DOI: 10.1007/s00228-014-1781-z

(19) Hoffmann F, Bantel C, Jobski K. Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985-2017. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 2020;126(2):116-125. DOI: 10.1111/bcpt.13310