

Cartas al Director

Doble episodio de agranulocitosis probablemente causada por metamizol

Sr. Director:

La agranulocitosis producida por metamizol es la reacción adversa más temida y conocida 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 1/3.000 hasta 1/1.000.000^{1,2}. El uso de metamizol está muy extendido ya que se trata de un analgésico de unas características farmacocinéticas muy favorables, con una alta biodisponibilidad oral (> 90%), una vida media adecuada (6-9 horas) y una unión a proteínas plasmáticas mucho menor que la mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos (50%). Además, proporciona una acción analgésica dosis-dependiente, alcanzándose un máximo con la dosis de 2 gramos. Esta dosis proporciona efectos antiálgicos comparables a dosis bajas de opioides (p. ej. 50-75 mg de petidina, 6-8 mg de morfina)³. Si a estas condiciones tan favorables añadimos que no produce complicaciones hemorrágicas y que ejerce una ligera acción relajante de la musculatura lisa que es muy útil en los dolores de tipo cólico, encontraremos las claves de que en España se use de forma casi indiscriminada en el medio hospitalario y ambulatorio.

Revisando la literatura española, hemos encontrado algún caso publicado³⁻⁵. Presentamos un doble episodio de agranulocitosis secundaria a la administración de metamizol magnésico en una misma paciente, en la primera ocasión por analgesia en el posoperatorio y en la segunda como analgesia de rescate autoprescrita.

Descripción del caso

Mujer de 76 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial y prótesis de cadera por coxartrosis en el año previo. En dicho ingreso presentó un episodio de pancitopenia en el posoperatorio inmediato tras la administración de metamizol magnésico, metoclopramida y tramadol, que precisó de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Se realizó una biopsia de médula ósea que mostró hiperplasia linfoide reactiva. La paciente fue dada de alta sin más estudios ni advertencias. Un año más tarde ingresa por caída casual, síndrome febril y desorientación. Tomaba como tratamiento habitual captopril (75 mg/día) desde hace menos de un año, y metamizol magnésico (0,5-3 g/día) en las dos semanas previas. A la exploración destacaba una temperatura de 38 °C y una úlcera en la encía inferior de aproximadamente 0,5 x 2 cm. El resto de la exploración física era anodina. En el hemograma de ingreso se objetivó una hemoglobina de 11,9 g/dl, una cifra de leucocitos totales de 295/µl con neutrófilos 27/µl y 234.000/µl plaquetas. En días

sucesivos los neutrófilos descendieron hasta una cifra mínima de 0/µl. El resto de los parámetros de laboratorio incluyendo función hepática y renal, vitamina B12, ácido fólico, perfil lipídico, TSH y el proteinograma fueron normales.

Serología: IgG toxoplasma, IgG virus de Epstein Barr, Ac. citomegalovirus y virus *Varicella zóster*: positivos. Serología para VIH, virus de la hepatitis B y C e IgM de la familia de los herpes: negativa. Serología a parvovirus B19 positiva con PCR negativa. Ag galactomanano para *Aspergillus*: positivo inicialmente con posterior descenso del índice, repetido en dos ocasiones. Los hemocultivos, urocultivo, cultivo de heces incluida la detección de *Clostridium difficile*, exudado de la úlcera oral, así como exudado vaginal: negativos. Baciloscopias en esputo y orina: negativas. La radiografía de tórax y una tomografía computarizada de cráneo fueron normales. El metamizol magnésico y el captopril fueron suspendidos desde el primer día de ingreso. La paciente recibió tratamiento con G-CSF durante 7 días, siendo la evolución analítica muy lenta, con un ascenso de la cifra de neutrófilos al 6º día de tratamiento. En el momento del alta tenía 5.490/µl leucocitos totales y 1.910/µl neutrófilos. Asimismo recibió una cobertura antibiótica de amplio espectro durante la fase de neutropenia sin evidenciarse infección en ningún momento. El aspirado de médula se realizó tras comenzar el tratamiento con G-CSF y mostró una médula ósea normocelular con hiperplasia de la serie granulocítica en el contexto de la recuperación de la agranulocitosis. Al alta se recomendó tratamiento antihipertensivo con un calcioantagonista y analgesia con paracetamol en caso necesario.

Discusión

El metamizol es un derivado de las pirazolonas con efecto analgésico, antipirético y espasmolítico, introducido en el mercado en el año 1921. Desde entonces se ha usado en todo el mundo, siendo retirado paulatinamente del mercado en algunos países en los años 70 por describirse casos de agranulocitosis. En España, Sudamérica y algunos países europeos, todavía se encuentra en el mercado. Otros fármacos de la misma familia también pueden producir este efecto. Un amplio estudio holandés que incluía 425 casos de agranulocitosis medicamentosa encontró que el fármaco más frecuentemente implicado era el metamizol⁶. La agranulocitosis suele ocurrir en los dos primeros meses de la toma del fármaco y la afectación de las otras series hematopoyéticas conlleva un mayor porcentaje de desenlace fatal⁷.

La paciente presentó pancitopenia en su primer ingreso, pero únicamente desarrolló neutropenia en el segundo. Además, se encontraba en tratamiento con captopril, antihipertensivo de la familia de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los cuales han sido relacionados con neutropenia⁷. No podemos asegurar que la agranulocitosis fuera consecuencia directa del metamizol o captopril, pero quizás

podiera existir un efecto aditivo de ambos fármacos. Las úlceras necróticas, ya sean en paladar, encías o amígdalas, son una manifestación frecuente en pacientes con neutropenia. Otro hallazgo peculiar fue el hecho de que la paciente presentase un Ag galactomanano positivo, sin evidencia de enfermedad fúngica. Se procedió a seriar dicho Ag, descendiendo el índice en controles sucesivos. Estos falsos positivos están descritos en individuos que reciben tratamiento con diferentes fármacos, incluido la piperacilina-tazobactam, antibiótico que estaba recibiendo la paciente⁸. El G-CSF es una medida aceptada para el tratamiento de esta discrasia sanguínea⁹. Este caso pone de manifiesto una vez más una complicación infrecuente, pero a tener en cuenta dado el uso indiscriminado de este fármaco tanto en el medio hospitalario como en el ambulatorio. Se trata además de un clásico de la automedicación, porque si bien requiere receta médica para su dispensación, es habitual adquirirlo en las oficinas de farmacia sin prescripción médica.

En este caso, se deberían haber tomado las medidas oportunas tras el primer episodio de agranulocitosis, ya que no se comunicó debidamente a la paciente ni se reflejó de forma adecuada en el informe de alta. De hecho, no se realizó ninguna recomendación a la hora de elegir su analgesia, medida que provocó que la paciente posteriormente se automedicara con metamizol magnésico.

Este segundo episodio de agranulocitosis fue comunicado al Centro Regional de Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias, con el fin de registrar la reacción adversa. Además se le dieron las instrucciones pertinentes a la paciente y su familia para evitar un nuevo episodio, así como al médico de cabecera para evitar los IECA por si pudiera haber tenido alguna implicación directa o existiera un mecanismo combinado. Esto quedó claramente reflejado en la historia clínica, así como en el informe de alta de la paciente.

M. Hemmersbach-Miller, A. Conde Martel, M. Acosta Artilés¹, S. Suárez Ortega

Servicio de Medicina Interna. ¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

Bibliografía

1. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *JAMA* 1986; 256: 1749-57.
2. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 265-74.
3. Solera Suárez SM, Esteban Giner MJ, Giner Galván V. Pancitopenia probablemente inducida por metamizol. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 37-38.
4. Rodríguez-Cuartero A, García Vera E, García Ruiz J, Canora Lebrato J. Granulocitopenia por sobredosis de metamizol magnésico. *An Med Interna* 2004; 17: 331-2.
5. Cuenca R, Cierco P, San Jose A, Bosch JA. Agranulocitosis, coagulopatía de consumo y pancreatitis aguda por pirazolonas. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 596.
6. van der Klauw MM, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated agranulocytosis: 20 years of reporting in The Netherlands (1974-1994). *Am J Hematol* 1998; 57: 206-11.
7. Frank GJ. The safety of ACE inhibitors for the treatment of hypertension and congestive heart failure. *Cardiology* 1989; 76 (Supl. 2): 56-67.
8. Adam O, Auperin A, Wilquin F, Bourhis JH, Gachot B, Chachaty E. Treatment with piperacillin-tazobactam and false-positive *Aspergillus* galactomannan antigen test results for patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 917-20.
9. Wickramanayake PD, Scheid C, Josting A, Katay I, Schulz A, Diehl V. Use of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) in the treatment of non-cytotoxic drug-induced agranulocytosis. *Eur J Med Res* 1995; 1: 153-6.