



Metamizol: Un enfoque exhaustivo de su perfil beneficio-riesgo

Waltraud Stromer, PhD y Mariana Palladini, PhD

El metamizol es un fármaco con muchos años de uso en algunos países y un gran número de pacientes están expuestos a sus efectos farmacológicos. Las evaluaciones de seguridad se han llevado a cabo hace décadas; por lo tanto, vale la pena resumir lo que se conoce actualmente sobre su perfil beneficio-riesgo.

El metamizol (dipirona) se introdujo por primera vez en el mercado en 1922 y rápidamente se generalizó su uso en todo el mundo debido a sus excelentes propiedades analgésicas, antipiréticas y espasmolíticas. Se ha utilizado ampliamente como analgésico no opioide (ANO) en Europa y América Latina [1], aunque durante años se afirmó que pertenecía a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Posee propiedades espasmolíticas adicionales que lo diferencian de otros fármacos de esta clase heterogénea de analgésicos no opioides [2].

Su perfil de acción difiere de los antiinflamatorios no esteroideos clásicos

El mecanismo de acción del metamizol no se conoce del todo. Como su estructura química pertenece a la clase de las pirazolonas [3], este fármaco no es un típico inhibidor de la ciclooxigenasa (COX), aunque inhibe la síntesis periférica y central de prostaglandinas (PG) a través de su efecto sobre las COX. La inhibición de la COX-1 y la COX-2 por el metamizol es débil en comparación con los AINE clásicos, lo que explica la ausencia de efectos sobre la agregación de los trombocitos y los efectos secundarios menores derivados de la inhibición de la COX-2 [4]. Otro posible efecto analgésico del metamizol es mediante la activación de los sistemas opioides y endocannabinoides endógenos. Activa el receptor cannabinoide de tipo 1 (CB1) aumentando la acción de la vía inhibitoria del dolor descendente [4, 5]. El metamizol bloquea no solo las vías dependientes de las PG, sino también las independientes (insensibles a la indometacina), lo que sugiere un modo de acción antipirético que difiere de otros inhibidores de la COX y podría resultar ventajoso en el tratamiento de la fiebre [6].

El metamizol y su efecto en la reducción del dolor

Un metaanálisis realizado por la Colaboración Cochrane

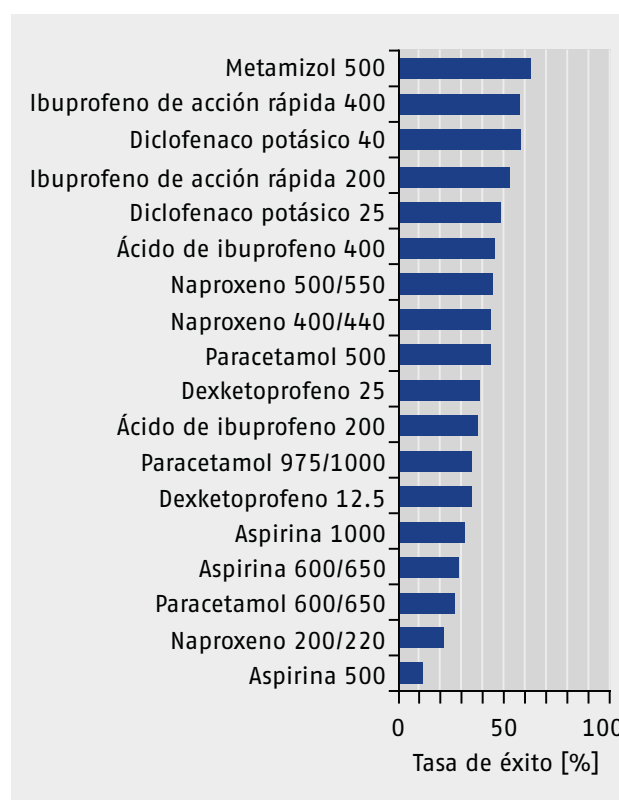


Fig. 1. Tasa de éxito: porcentaje de sujetos que lograron al menos el 50% del máximo alivio del dolor alcanzable con un tratamiento analgésico, menos el porcentaje de sujetos que habían logrado el mismo efecto con placebo. (Adaptado de Moore et al. [7])

mostró una tasa de éxito elevada del metamizol en el alivio del dolor dental, con un 62% de los pacientes que mostraron al menos un 50% del máximo alivio posible del

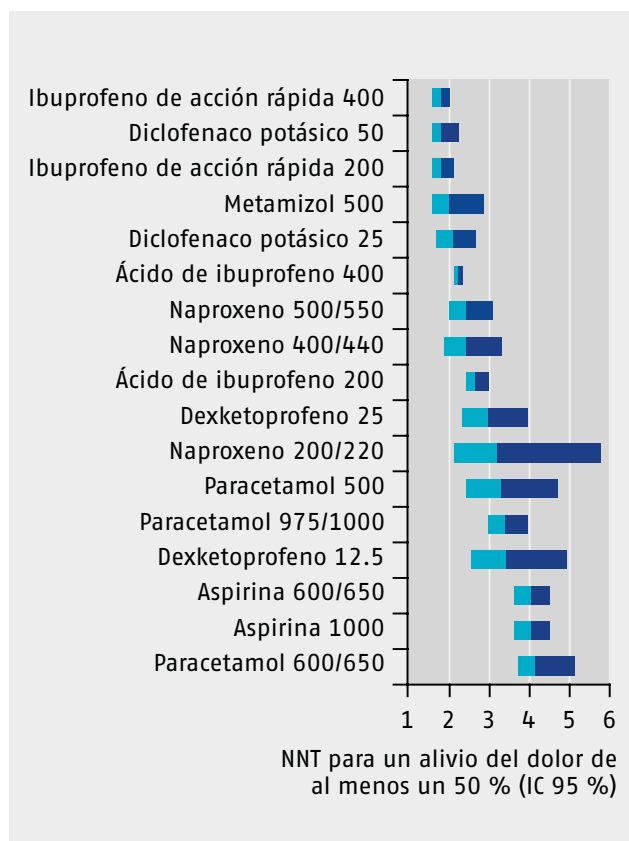


Fig. 2. NNT para lograr una reducción del dolor de al menos un 50% en 4 a 6 h en comparación con el placebo en un contexto de dolor nociceptivo agudo (extracción dental). Las barras muestran el intervalo de confianza (IC) del 95%, y el cambio de color es el estimador puntual. (Adaptado de Moore et al. [7])
IC: intervalo de confianza; NNT: número que es necesario tratar.

dolor con metamizol durante 4 a 6 h en comparación con el placebo (Fig. 1) [7]. El número que es necesario tratar (NNT) para una reducción de al menos un 50% del dolor agudo tras la administración oral de 500 mg de metamizol fue de 2,3 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,8-3,1), que se encuentra en el rango medio-alto de los inhibidores comunes de la COX (Fig. 2). Entre los fármacos individuales investigados, el metamizol tuvo los mejores valores de NNT [7] comparado con otros fármacos individuales.

Farmacocinética independiente de la vía de administración

Las principales características farmacocinéticas del metamizol tras su administración oral o parenteral son bastante similares [4]. El pico de analgesia se alcanza aproximadamente una hora después de la administración del comprimido, independientemente de la dosis. En el caso del dolor dental provocado por la estimulación eléctrica de la pulpa dental, se observó un aumento del efecto máximo dependiente de la dosis, pero el aumento fue menos marcado con dosis >1500 mg y el tiempo hasta el inicio de la acción fue independiente de la dosis administrada [4]. Por el contrario, en el caso del dolor postoperatorio, el aumento de la dosis no solo condujo a un mayor efecto, sino también a un inicio más rápido. Por lo tanto, hasta la fecha no se ha establecido una

relación clara entre dosis y efecto, en particular, que abarque todas las indicaciones.

Posología

Según los datos disponibles, la dosis única recomendada (oral o parenteral) para adultos y adolescentes de 15 años o más es de 500 a 1000 mg. Una dosis única puede repetirse hasta cuatro veces al día a intervalos de 6 a 8 h, lo que corresponde a una dosis diaria máxima de 4000 mg. La dosis recomendada de metamizol para niños y adolescentes de hasta 14 años es de 8 a 16 mg/kg de peso corporal. También puede administrarse hasta cuatro veces al día [4].

Indicación y tolerabilidad

El metamizol tiene efectos analgésicos, antipiréticos, espasmolíticos y antiinflamatorios débiles. Para el dolor moderado e intenso, el metamizol se utiliza solo o en combinación con opioides u otros analgésicos, lo que conlleva un aumento del efecto analgésico y una posible reducción de los opioides. La experiencia de un tratamiento con metamizol en Europa entre 2006 y 2018 abarcó unos 8 millones de pacientes-año [4]. En cuanto a la tolerancia, un metaanálisis de estudios controlados y aleatorizados con casi 4.000 pacientes mostró un número significativamente menor de acontecimientos adversos con el metamizol que con los opioides [8]. Varios estudios han demostrado que el metamizol tiene un perfil gastrointestinal [9, 10], cardiovascular y cerebrovascular favorable en comparación con los AINE [11]. Algunos estudios eran demasiado pequeños para estimar la aparición de acontecimientos graves poco frecuentes. La complicación más grave del tratamiento con metamizol es la agranulocitosis, pero ésta ocurre de forma rara a muy rara. Las estimaciones

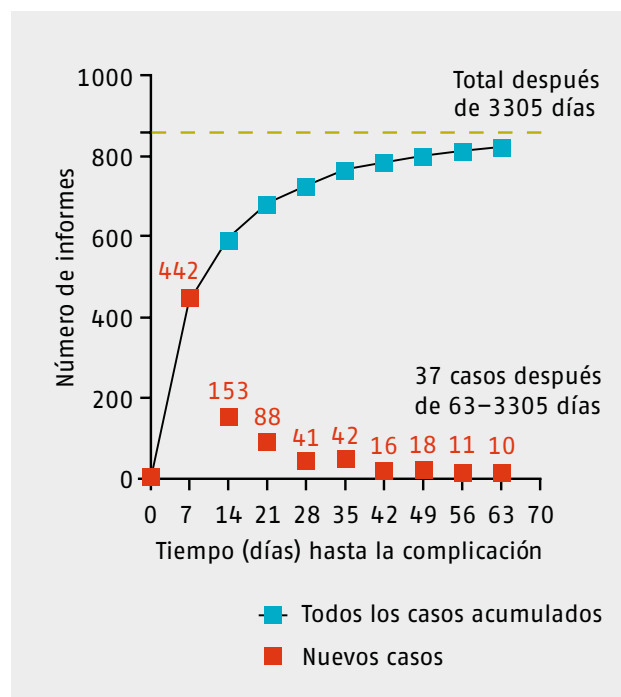


Fig. 3. Tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento con metamizol y la aparición de reacciones hematológicas indeseables, como la agranulocitosis, en 858 casos notificados internacionalmente. (Adaptado de Malvar et al. [6])

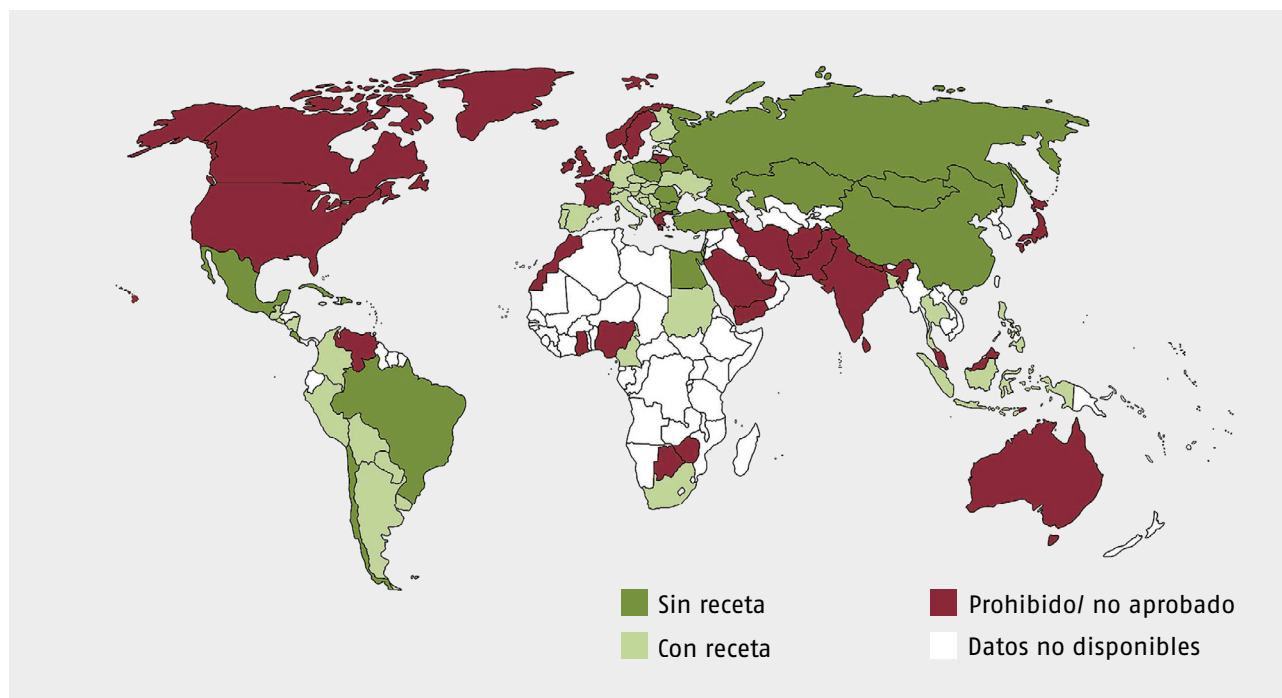


Fig. 4. Situación legal del metamizol en todo el mundo.

A partir de la década de 1960, el metamizol se prohibió en varios países (representados en rojo oscuro) a raíz de un número creciente de informes de acontecimientos adversos como la agranulocitosis. Sin embargo, el metamizol sigue estando disponible en muchos países, ya sea con receta (representado en verde claro) o sin receta (representado en verde oscuro). No se dispone de datos para los países representados en blanco. (Adaptado de [2])

de la incidencia varían entre 1:1500 y >1:1.000.000 [8]. La mediana de latencia entre el inicio del tratamiento y la aparición de reacciones hematológicas indeseables es de 7 días (Fig. 3); la agranulocitosis puede aparecer después de 2 días. Aproximadamente el 96% de los casos se producen durante los dos primeros meses de tratamiento. A partir de entonces, el riesgo de reacciones hematológicas emergentes del tratamiento disminuye rápidamente [8]. Durante un estudio de 4 años en América Latina, tras un seguimiento mínimo de 30 días, 6 (11,5%) de 52 pacientes con agranulocitosis fallecieron. Por lo tanto, las medidas de diagnóstico para la detección temprana de este efecto secundario parecen adecuadas para garantizar la protección de la población [12]. Proporcionar a los pacientes y al personal médico una mejor información sobre los síntomas tempranos de la agranulocitosis podría ser una forma sensata de prevenir las complicaciones. Cualquier sospecha de agranulocitosis debe llevar inmediatamente a realizar un recuento sanguíneo diferencial y a la retirada de todos los fármacos posiblemente asociados a la agranulocitosis. Los pacientes deben ser controlados y tratados según la gravedad de sus síntomas.

Uso práctico del metamizol

El uso del metamizol está muy extendido en muchos países, ya sea con receta o sin ella. Sin embargo, ha sido retirado en algunos países (Fig. 4) [2]. Los efectos antipiréticos y analgésicos de los inhibidores de la COX son comparables a los del metamizol cuando la patología subyacente está impulsada por las prostaglandinas. En cuanto a su efecto antipirético y analgésico, los inhibidores no selectivos de la COX y los coxibs son comparables al metamizol, en los que su efecto analgésico, antipirético y antiinflamatorio se debe a su

influencia en la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos en los tejidos periféricos y el sistema nervioso central mediante la inhibición de la ciclooxigenasa [13, 14]. A diferencia del paracetamol y del metamizol, los inhibidores no selectivos de la COX provocan con mayor frecuencia hemorragias y úlceras gastrointestinales (Tab. 1). Los inhibidores no selectivos de la COX (aparte de la aspirina y el naproxeno) y los coxibs se asocian con mayor frecuencia a acontecimientos adversos cardiovasculares y a un deterioro de la función renal. Debido a su conocido perfil de seguridad, los AINE y los coxibs deben prescribirse solo en las dosis efectivas más bajas y durante el menor tiempo posible. En particular, los riesgos de los inhibidores no selectivos de la COX y de los coxibs en cuanto a acontecimientos adversos cardiovasculares y renales son estadísticamente considerablemente más elevados que el riesgo de agranulocitosis asociado al metamizol [15]. Por lo tanto, el metamizol se utiliza con frecuencia para el tratamiento del dolor agudo y crónico de moderado a grave en todos los grupos de edad [8], ya sea como tratamiento de primera línea en pocos países o como tratamiento de segunda línea si otras medidas terapéuticas estuvieran contraindicadas.

El aumento de comorbilidades conlleva un incremento en la polimedicación, lo que puede dificultar considerablemente la elección de los analgésicos adecuados, al aumentar el riesgo de interacciones que pueden provocar efectos adversos. Al recetar AINE, debe prestarse especial atención a una posible polimedicación. El metamizol es un potente inductor del CYP a través de su principal metabolito, la 4-metilaminoantipirina, y un inhibidor del CYP1A2 [16]. Sin embargo, para la inducción del CYP, es necesaria la interacción con el receptor constitutivo de androstano [16].

Tab. 1. Characteristics of COX inhibitors

Grupo de fármaco/fármaco	Perfil de acción	RAM importantes
Inhibidores no selectivos de la COX (AINE) ▪ Diclofenaco ▪ Ibuprofeno ▪ Indometacina ▪ Aspirina ▪ Naproxeno	▪ Analgésico ▪ Antipirético ▪ Inhibición de la agregación plaquetaria	▪ Úlceras gástricas e intestinales ▪ indometacina > aspirina/diclofenaco > ibuprofeno ▪ Efectos adversos a nivel renal ▶ Insuficiencia renal aguda ▶ Agudización de la insuficiencia renal crónica ▶ Nefropatía crónica por analgésicos ▪ Aumento del riesgo cardiovascular (aparte de la aspirina y el naproxeno)
Inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs) ▪ Celecoxib ▪ Etoricoxib ▪ Parecoxib	▪ Analgésico ▪ Antiinflamatorio ▪ Antipirético	▪ Aumento del riesgo cardiovascular ▪ Efectos adversos renales ▶ Insuficiencia renal ▶ Agudización de la insuficiencia renal crónica ▶ Aumento de la tensión arterial ▪ 50% menos de efectos secundarios gastrointestinales que los inhibidores no selectivos de la COX
Paracetamol (acetaminofén)	▪ Analgésico ▪ Antipirético	▪ Hepatotoxicidad ▪ Insuficiencia hepática aguda en caso de intoxicación
Metamizol	▪ Analgésico ▪ Antipirético ▪ Espasmolítico	▪ Reacciones alérgicas, en casos extremos, shock anafiláctico ▪ Cambios en el recuento sanguíneo (agranulocitosis)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; COX: ciclooxigenasa; RAM: reacción adversa al medicamento

En los últimos años, ha habido un debate considerable sobre la seguridad del metamizol. Sin embargo, varios estudios han demostrado que en comparación con los AINE el metamizol es igual de potente y más seguro, que no presenta contraindicaciones como comorbilidades cardiovasculares, renales o gastrointestinales [17] y que su perfil beneficio-riesgo es aceptable y favorable [18].

Resumen

El efecto analgésico del metamizol es complejo y al menos comparable al de la mayoría de los otros analgésicos no opioides de uso generalizado según las directrices de la EMA. El riesgo de agranulocitosis es estadísticamente muy bajo y puede reducirse aún más controlando el recuento sanguíneo durante el tratamiento. A diferencia de los inhibidores de la COX, el metamizol tiene menos efectos sobre la función renal y es menos probable que cause efectos secundarios gastrointestinales o cardiovasculares. Por lo tanto, es especialmente adecuado para los pacientes con disfunción renal o con un mayor riesgo de hemorragia. En conclusión, debido a sus excelentes propiedades analgésicas y antipiréticas, y a su tolerabilidad gastrointestinal mayoritariamente favorable, el metamizol es usado en todo el mundo como medicamento sin receta o con ella.

Literatura

- Escobar W, Ramirez K, Avila C, Limongi R, Vanegas H, Vazquez E. Metamizol, a non-opioid analgesic, acts via endocannabinoids in the PAG-RVM axis during inflammation in rats. *Eur J Pain*. 2012;16(5):676–89.
- Lutz M. Metamizole (Dipyrone) and the Liver: A Review of the Literature. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(11):1433–42.
- Kotter T, da Costa BR, Fassler M, Blozik E, Linde K, Juni P, et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122918.
- EMA. Assessment report: Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC metamizole-containing medicinal products. 2019 (EMA/143912/2019. Accessed on May 06, 2022.).
- Rogosch T, Sinning C, Podlewski A, Watzel B, Schlosburg J, Lichtman AH, et al. Novel bioactive metabolites of dipyrone (metamizol). *Bioorg Med Chem*. 2012;20(1):101–7.
- Malvar Ddo C, Soares DM, Fabricio AS, Kanashiro A, Machado RR, Figueiredo MJ, et al. The antipyretic effect of dipyrone is unrelated to inhibition of PGE(2) synthesis in the hypothalamus. *Br J Pharmacol*. 2011;162(6):1401–9.
- Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Maguire T, Roy YM, Tyrrell L. Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(11):CD010794.
- Sznejder H, Amand C, Stewart A, Salazar R, Scala WAR. Real world evidence of the use of metamizole (dipyrone) by the Brazilian population. A retrospective cohort with over 380,000 patients. *Einstein (Sao Paulo)*. 2022;20:eAO6353.
- Batu OS, Erol K. The effects of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs on experimental induced gastric ulcers in rats. *Inflammopharmacology*. 2007;15(6):260–5.
- Yildirim E, Sagiroglu O, Kilic FS, Erol K. Effects of nabumetone and dipyrone on experimentally induced gastric ulcers in rats. *Inflammation*. 2013;36(2):476–81.
- Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra E, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012;35(12):1127–46.
- Hamerschlag N, Maluf E, Biasi Cavalcanti A, Avezum Junior A, Eluf-Neto J, Passeto Falcao R, et al. Incidence and risk factors for agranulocytosis in Latin American countries – the Latin Study: a multicenter study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(9):921–9.
- Kokki H, Kumpulainen E, Laisalmi M, Savolainen J, Rautio J, Lehtonen M. Diclofenac readily penetrates the cerebrospinal fluid in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(6):879–84.
- Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(24):11693–7.
- Konijnenbelt-Peters J, van der Heijden C, Ekhart C, Bos J, Bruhn J, Kramers C. Metamizole (Dipyrone) as an Alternative Agent in Post-operative Analgesia in Patients with Contraindications for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Pain Pract*. 2017;17(3):402–8.
- Bachmann F, Duthaler U, Meyer Zu Schwabedissen HE, Puchkov M, Huwyler J, Haschke M, et al. Metamizole is a Moderate Cytochrome P450 Inducer Via the Constitutive Androstane Receptor and a Weak Inhibitor of CYP1A2. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(6):1505–16.

17. Lampl C, Likar R. Metamizol: Wirkmechanismen, Interaktionen und Agranulozytoserisiko. Schmerz 2014;28:584–9.
18. Cascorbi I. The Uncertainties of Metamizole Use. Clin Pharmacol Ther. 2021;109(6):1373–5.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Divulgación: Redacción y publicación médica financiada por Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

Información sobre el manuscrito

Presentado el día: 19.11.2021

Aceptado el día: 01.09.2022

Publicado el día: 05.11.2022