



Carta al Editor

¿Prescribimos metamizol de modo seguro?

María José Rodríguez Ourens^{a,*}, María Ángeles Morales Martínez^b

^aServicio de Urgencias. Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón (Asturias). ^bCentro de Salud de Natahoyo. Gijón (Asturias).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de septiembre de 2020

Aceptado el 21 de diciembre de 2021

On-line el 14 de enero de 2021

Palabras clave:

Metamizol

Agranulocitosis

Neutropenia

Antiinflamatorios no esteroideos

Analgésicos

Seguridad

Keywords:

Metamizole

Agranulocytosis

Neutropenia

Non-steroidal anti-inflammatory

drug

Analgesic

Safety

R E S U M E N

El metamizol es un analgésico muy eficaz utilizado ampliamente para tratar dolor o fiebre. Generalmente bien tolerado, la posibilidad de que pueda producir agranulocitosis ha sido un continuo motivo de preocupación y finalmente ha sido la causa de que se haya retirado del mercado en muchos países.

En España la EMEA en 2018 realizó una advertencia respecto a la seguridad del fármaco; a pesar de ello, el consumo de metamizol ha seguido aumentando.

Esta revisión no solo actualiza las evidencias sobre la seguridad del fármaco, sino que ofrece una guía para el empleo aconsejado, tanto en atención primaria como en servicios de urgencias.

© 2021 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Publicado por Ergon Creación, S.A.

Do we prescribe metamizole safely?

A B S T R A C T

Metamizole is a very effective pain reliever widely used to treat pain or fever. Generally well tolerated, the potential for agranulocytosis has been a continuous concern and ultimately led to its withdrawal from the market in many countries.

In Spain, the EMEA issued a warning in 2018 regarding the safety of the drug, but the consumption of metamizole still continued to increase.

This review does not only update the evidence on the safety of the drug but also offers a guide for the recommended management both in primary care and in emergencies.

© 2021 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Published by Ergon Creación, S.A.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: angeles.morales@sespa.es (M.Á. Morales Martínez).

<http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2021.062>

2254-5506 / © 2021 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

El metamizol es un medicamento que pertenece al grupo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Se encuentra comercializado desde 1922 y es de uso muy extendido como analgésico. Pocos años después de su salida al mercado su utilización ya se relacionó con casos de agranulocitosis.

Las dudas sobre su seguridad han sido el motivo por el que se ha ido suspendiendo la comercialización en diferentes países como Japón, Estados Unidos, Austria, Suecia... Sin embargo, en otros países su consumo es elevado e incluso en algunos de ellos es un medicamento de venta libre. En nuestro país el metamizol siempre ha estado autorizado para la venta.

En 2018, la EMEA¹ realizó una advertencia sobre su seguridad recordando el riesgo de agranulocitosis secundaria al uso de metamizol y dando recomendaciones para el manejo seguro; a pesar de ello, el metamizol fue en 2018 el medicamento más vendido en las farmacias sin receta médica².

En España la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos de 2015 indica que deben dispensarse bajo prescripción médica la mayor parte de medicamentos, entre los que se incluye el metamizol, aunque esta normativa se había ido cumpliendo de una manera laxa. En febrero de 2019 la entrada en vigor del Sistema Español de Verificación del Medicamento ha hecho que la normativa se cumpla de modo firme y muchos pacientes que habían utilizado algunos fármacos por automedicación, acuden ahora a nuestras consultas porque necesitan una prescripción.

Esta revisión pretende realizar un resumen práctico del empleo de metamizol para profesionales de atención primaria. Se analizan las características diferenciales respecto a otros AINE y se hace especial hincapié en el empleo seguro.

El metamizol comparte con el resto de AINE propiedades antitérmicas, analgésicas y antiinflamatorias.

Se utiliza fundamentalmente en el tratamiento del dolor de intensidad moderada a grave. Las indicaciones de tratamiento autorizadas en ficha técnica son³:

- Dolor agudo postraumático o postoperatorio.
- Dolor cólico.
- Dolor oncológico.
- Fiebre elevada cuando otras medidas no son eficaces.

Es un analgésico eficaz y con una buena tolerancia gastrointestinal. Presenta algunas características diferenciales respecto al resto de AINE (Tabla 1) que podrían justificar su amplia utilización.

Se comercializa en forma de:

- Gotas 500 mg/ml.
- Supositorios de 500 o 1.000 mg.
- Cápsulas de 500 o 575 mg.
- Ampollas con 2.000 mg para utilizar por vía IM o IV (en la ficha técnica se permite administrarlas también por vía oral).

La dosis habitual en adultos es de 500 o 575 mg cada 6-8 horas.

La acción analgésica es dosis-dependiente. El máximo efecto se alcanza con dosis de 2.000 mg, con la que se consigue un efecto similar al de los opioides débiles.

Una sola dosis de 500 mg produce una mejoría del dolor en 7 de cada 10 pacientes con dolor postoperatorio de moderado a grave⁸. Si se utiliza a dosis de 2.000 mg cada 8 horas puede ser tan efectivo en el alivio del dolor como 60 mg diarios de morfina oral⁹.

La dosis máxima no debe sobrepasar en adultos los 8 g/día.

Se absorbe por vía oral rápida y completamente, sin interferencia relevante con los alimentos. El inicio de acción se produce al cabo de unos 30 minutos, tanto si se administra por vía oral como IM. Aunque puede administrarse por diferentes vías: oral, rectal, intramuscular o intravenosa, la vía oral es la de elección.

A diferencia de lo que ocurre con otros AINE (Tabla 2), en el tratamiento del dolor agudo el metamizol por vía IM no aporta

Tabla 1 – Características diferenciales entre AINE de uso frecuente.

Fármaco-efecto	Analgésico	Antiinflamatorio	Gastrolesividad	Antipirético	Efecto central	Efecto tensión	Espasmolítico
Metamizol	+++	+	+	++	+	-/↓	+
Paracetamol	++	+	+	+	+	-	-
Ibuprofeno	+++	+	+	+	-	-/↑	-
Diclofenaco	++	++++	++	+	-	-/↑	-
Dexketoprofeno	++++	++	+++	+	-	-/↑	-
Naproxeno	++	+++	++	+	-	-/↑	-

Tabla elaborada con referencias 4, 5, 6 y 7.

Tabla 2 – Farmacocinética de algunos AINE según vía de administración.

AINE	Inicio de acción		Tiempo hasta concentración máxima		Biodisponibilidad	
	Vía oral	Vía IM	Vía oral	Vía IM	Vía oral	Vía IM
Metamizol	30-60'	30-60'	90'	90'	93 %	87 %
Diclofenaco	15-30'	10'	90'	20'	100 %	100 %
Dexketoprofeno	30'	10'	30'	20'	90 %	100 %
Ketorolaco	30-60'	10'	36'	60'	90 %	100 %

Uso medicación vía intramuscular¹⁰.

Tabla 3 – Riesgo relativo de sangrado digestivo alto según fármaco

Fármaco	Riesgo
Paracetamol	0,9 (0,7-1,1)
Metamizol	1,4 (1,0-2,0)
COXIB	1,5 (0,9-2,4)
AINE en general	5,3 (4,5-6,2)
AAS a dosis antiagregante	3,7 (3,0-4,5)
AAS antiinflamatorio > 500 mg	8,7 (6,8-11,3)

Tomado de referencia 11.

ventajas reseñables ni en rapidez de acción ni en biodisponibilidad, por lo que esta vía debe reservarse solo para los casos en que no pueda usarse la oral¹⁰. Por vía IV el inicio de acción se produce al cabo de unos 15 minutos; debe administrarse con precaución y en infusión lenta por riesgo de aparición de hipotensión.

Los efectos secundarios son poco frecuentes: hipotensión, reacciones cutáneas, anafilácticas... También están descritas crisis de broncoespasmo en pacientes asmáticos. La neutropenia por metamizol, aunque infrecuente, es el efecto secundario más relevante.

A diferencia de otros AINE, tiene una buena tolerancia gastrointestinal y bajo riesgo de provocar sangrado digestivo (Tabla 3).

No requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal; el uso en tratamientos de corta duración es seguro. No existen datos de que sea igualmente seguro en caso de tratamientos prolongados.

La neutropenia por metamizol es un efecto muy poco frecuente, con una incidencia muy variable entre series: se estima aproximadamente en 1 caso/millón habitantes/año¹². Aunque infrecuente puede ser muy grave, ya que a pesar de que se pautó el tratamiento adecuado la mortalidad puede ser de hasta un 5 %.

Además del metamizol (responsable de un 25 % de las neutropenias inducidas por fármacos), pueden producirla también otros medicamentos de uso frecuente en atención primaria: diclofenaco, espirolactona, carbamazepina, trimetoprim-sulfametoxazol, antitiroideos, antibióticos betalactámicos, ticlopidina, clozapina...¹³.

La neutropenia se define como la disminución del número de neutrófilos por debajo de 1.500 por mm³. Se clasifica en:

- Leve: 1.000-1.500: generalmente asintomática.
- Moderada: 500-1.000: predispone a enfermedades infecciosas.
- Grave: menos de 500: se puede acompañar de infecciones graves.

La manifestación clínica de neutropenias graves suele consistir en la aparición de fiebre y síntomas infecciosos, especialmente en la orofaringe y las vías respiratorias.

El tratamiento consiste en suspender el fármaco, tratar el cuadro infeccioso y en ocasiones pueden administrarse factores estimulantes de colonias granulocíticas, indicados cuando hay menos de 1.000 neutrófilos/mm³, junto con fiebre o clínica infecciosa, o cuando hay recuentos mantenidos inferiores a 500 neutrófilos/mm³ durante 5 días.

El mecanismo de desarrollo de la neutropenia por metamizol es de tipo inmunológico y parece haber una mayor susceptibilidad a la neutropenia entre la población británica, irlandesa y escandinava¹⁴.

No se ha podido determinar qué factores de riesgo se asocian al desarrollo de neutropenia, cuya frecuencia ha ido aumentando a medida que ha aumentado el consumo de metamizol. Su aparición es independiente de la dosis o de la vía de administración utilizada; el riesgo aumenta con la edad y proporcionalmente al tiempo de exposición a metamizol, y desaparece a los 10 días de suspender la última dosis.

El uso de este fármaco se considera seguro por un tiempo máximo de una semana. Como en la mayoría de las agranulocitosis por fármacos, la población más vulnerable es la de mayor edad. El tratamiento concomitante con metotrexato, antineoplásicos u otros fármacos relacionados con agranulocitosis aumenta la probabilidad de desarrollarla.

Si se necesitase mantener el tratamiento de modo más prolongado se recomienda realizar controles hematológicos periódicos que incluyan fórmula leucocitaria.

Conclusiones

El metamizol es un analgésico eficaz con un buen perfil de seguridad a corto plazo¹⁵ y con menor toxicidad renal o gastrointestinal que otros AINE. La vía oral es siempre la de uso preferente.

Se considera una opción válida de tratamiento para pacientes con intolerancia a AINE, como alternativa a fármacos opioides o para usar en el tratamiento del dolor agudo en ancianos.

Se debe prescribir atendiendo a las indicaciones autorizadas (hasta en el 25 % de las ocasiones se prescribe fuera de ellas), en tratamientos no superiores a 7 días y a la menor dosis necesaria, teniendo siempre en cuenta los factores de riesgo de presentar agranulocitosis. La aparición de infección o fiebre en pacientes que realizan tratamiento con metamizol nos debe alertar para descartar una neutropenia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Metamizol y riesgo de agranulocitosis. 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/ [consultado 29/2/2020].
2. Observatorio del Medicamento. Acta Sanitaria. Disponible en: https://www.actasanitaria.com/wp-content/uploads/2019/03/Observatorio-del-Medicamento_enero19LP.pdf [consultado 29/2/2020].
3. Ficha técnica Nolotil. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/42304/FT_42304.pdf [consultado 26/3/2020].
4. Nikolova I, Tencheva J, Voinikov J, Petkova V, Benbasat N, Danchev N. Metamizole: A review profile of a well-known “for-

- gotten" drug. Part I: Pharmaceutical and nonclinical profile. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2012; 26: 3329-37.
5. Hunter TS, Robison C, Gerbino PP. Emerging evidence in NSAID pharmacology: important considerations for product selection *Am J Manag Care.* 2015; 21(7 Suppl): S139-47.
 6. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015; 8: 105-18.
 7. Konijnenbelt-Peters J, van der Heijden C, Ekhardt C, Bos J, Bruhn J, Kramers C. Metamizole (Dipyrone) as an alternative agent in postoperative analgesia in patients with contraindications for nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pain Pract.* 2017; 17: 402-8.
 8. Hearn L, Derry S, Moore RA. Single dose dipyrone (metamizole) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Sys Rev.* 2016; (4): CD011421.
 9. Gaertner J, Stamer UM, Remi C, Voltz R, Bausewein C, Sabatoswki R, et al. Metamizole/dipyrone for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliat Med.* 2017; 31(1): 26-34.
 10. Nota informativa farmacoterapéutica sobre el uso racional de la medicación vía intramuscular. Servicio Canario de Salud Infarma vol 9, núm 2. Septiembre 2017. Disponible en: http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/3177ef84-c080-11e7-b97c-85a2cbf90b08/Vol9_n2_INFARMA_intramusc_SEPT_2017.pdf [consultado 27/2/2020].
 11. Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut.* 2006; 55: 1731-8.
 12. Stammschulte T, Ludwig WD, Mühlbauer B, Bronder E, Gundert-Remy U. Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990-2012. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015; 71: 1129-38.
 13. Curtis BR. Drug-induced immune neutropenia/agranulocytosis. *Immunohematology.* 2014 ;30: 95-101.
 14. Shah RR. Metamizole (dipyrone)induced agranulocytosis: Does the risk vary according to ethnicity? *J Clin Pharm Ther.* 2019; 44: 129-33.
 15. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni P, et al. Metamizole-associated adverse events: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0122918.