

Consenso de un grupo de expertos mexicanos. Eficacia y seguridad del Metamizol (Dipirona)

Heriberto Arcila-Herrera, * Sergio Barragán-Padilla, ** José Rafael Borbolla-Escoboza, *** Antonio Canto-Solís, **** Gilberto Castañeda-Hernández, ***** Maximiliano de León-González, ***** Miguel Ángel Genis-Rondero, ***** Vinicio Granados-Soto, ***** José Luis Gutiérrez-García, ***** Sonia Hernández-Hernández, ***** Alicia Kassian-Rank, ***** Víctor Lara-Perera, ***** Jorge Bernardo Vargas-Correa *****

Antecedentes

El metamizol, también conocido como dipirona, es un agente analgésico y antipirético utilizado en México y otros países desde hace más de siete décadas. Una de las principales ventajas del metamizol es que permite un adecuado control del dolor y/o la fiebre a un costo reducido. Sin embargo, en países como los Estados Unidos, el metamizol no está disponible debido a algunos reportes que sobre su seguridad se publicaron en el pasado. En algunas ocasiones los medios masivos de comunicación han retomado estos reportes dando información, frecuentemente anecdótica y sin el debido apoyo científico, que puede inducir a confusiones. Por lo tanto, se formó un grupo de trabajo, con médicos de distintas especialidades e investigadores básicos de diversas ciudades del país, cuyo propósito fue generar y difundir información científicamente válida sobre el metamizol en México. El grupo se ha reunido en varias ocasiones, la última en agosto de 2002, cuando llegó al consenso, que se presenta a continuación.

Mecanismo de acción

El metamizol es clasificado como un agente perteneciente al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Se sabe que los efectos analgésico y antiinflamatorio de la mayoría de los AINEs son debidos a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PGs) a nivel periférico. Sin embargo, se ha demostrado que para el metamizol existen mecanismos adicionales. Se ha descrito que el metamizol también activa la vía óxido nítrico-GMP cíclico-canales de potasio a nivel periférico.¹ La apertura de los canales de potasio lleva a una hiperpolarización de la neurona primaria o nociceptor, que provoca su desensibilización. Es decir que un estímulo que normalmente activaría al nociceptor no es capaz de hacerlo en presencia de metamizol y esto resulta en un efecto analgésico. Por otro lado, existe evidencia de que la activación de la vía óxido nítrico-GMP cíclico-canales de potasio también interviene en la relajación del músculo liso, lo que podría explicar el efecto antiespasmódico que se observa con el metamizol.

* Médico Investigador del Centro de Investigaciones "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán.

** Pediatra, Adscrito al Servicio de Urgencias del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.

*** Hematólogo, Director Asociado de Investigación Clínica del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey.

**** Internista, Coordinador de la División de Medicina Interna del Hospital Regional del ISSSTE de Mérida, Yucatán.

***** Farmacólogo, Investigador Titular del CINVESTAV-IPN.

***** Pediatra, Jefe del Servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital Juárez de México.

***** Anestesiólogo, Hospital de Ortopedia Magdalena de las Salinas, IMSS; Jefe de la Clínica del Dolor del Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylán.

***** Farmacólogo, Investigador Titular del Departamento de Farmacobiología del CINVESTAV-IPN.

***** Anestesiólogo, Algólogo, Adscrito a la Clínica del Dolor del Hospital General de México.

***** Anestesióloga, Algesióloga Pediatra, Jefe de Medicina del Dolor del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

***** Anestesióloga, Algóloga, Jefa de Servicio de la Clínica del Dolor del Hospital General de México.

***** Internista, Adscrito al Hospital General "O'horam" de Mérida, Yucatán.

***** Internista, Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional del ISSSTE de Mérida, Yucatán.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Gilberto Castañeda-Hernández Sección Externa de Farmacología, CINVESTAV-IPN Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, Colonia San Pedro Zacatenco 07360 México, D.F. email: gcastane@mail.cinvestav.mx

Se tiene entonces que el metamizol produce analgesia a nivel periférico por dos mecanismos diferentes: la inhibición de la síntesis de PGs y la activación de la vía óxido nítrico-GMP cíclico-canales de potasio. Además, existe evidencia de que el metamizol actúa a nivel del sistema nervioso central, tanto por la inhibición de la síntesis de PGs, como por la activación de fibras inhibitorias descendentes y de sistemas opioidérgicos.¹ Estos mecanismos producen analgesia independientemente de su acción antiinflamatoria. Para el efecto antipirético, la inhibición de la síntesis de PGs a nivel central es el principal mecanismo de acción del metamizol. Por otro lado, se ha observado que el efecto antiinflamatorio del metamizol no es significativo a las dosis usadas en humanos.

Eficacia

La eficacia analgésica y antipirética del metamizol se encuentra muy bien documentada por numerosos estudios y por la experiencia en millones de pacientes, niños y adultos, alrededor de todo el mundo. Por lo tanto, este punto no requiere de mayor discusión. Los múltiples mecanismos de acción arriba referidos explican el potente efecto analgésico que se observa con metamizol en la práctica clínica, aun en ausencia de una acción antiinflamatoria. La activación de la vía óxido nítrico-GMP cíclico-canales de potasio da la base para el efecto antiespasmódico del metamizol.

Seguridad

Durante décadas ha llamado la atención el hecho de que el metamizol sea capaz de producir un efecto analgésico y antipirético provocando un daño significativamente menor que otros AINEs. En la actualidad es posible explicar estas observaciones. Se sabe que el daño gastrointestinal por AINEs se debe a la inhibición de la síntesis de PGs gastroprotectoras. El metamizol inhibe la síntesis de PGs preferentemente a nivel central,¹ lo que explica por qué se logra un efecto antipirético sin provocar daño gastrointestinal. Por otro lado, el metamizol produce analgesia por múltiples mecanismos de acción. Por lo tanto, controla el dolor adecuadamente con un menor grado de inhibición de la síntesis de PGs a nivel periférico que otros AINEs y, por ende, produciendo menos daño gastrointestinal.

Se ha observado que el uso del metamizol por la vía intravenosa puede producir un descenso abrupto de la presión arterial. Este descenso puede ser explicado porque la activación de la vía óxido nítrico-GMP cíclico-canales de potasio produce vasodilatación. Debe

recordarse que la presión arterial está regulada por una serie de procesos fisiológicos de tipo homeostático, y que estos procesos requieren de cierto tiempo para activarse. Por lo tanto, un bolo intravenoso de metamizol puede ocasionar una caída brusca de la presión. Sin embargo, si el metamizol se administra diluido y lentamente, se dará el tiempo necesario para la activación de los procesos homeostáticos y se evitará esta reacción adversa.

La mayor preocupación con el uso de metamizol son algunos reportes en la literatura médica sobre casos de agranulocitosis y otras discrasias sanguíneas asociados con el uso de este medicamento. Se ha demostrado que el metamizol y su metabolito activo MAA, al igual que la aspirina y el diclofenaco, no afectan el proceso de diferenciación de los granulocitos ni inducen apoptosis de los granulocitos ya diferenciados.² Estos resultados sugieren que la agranulocitosis no es debida a un efecto tóxico del metamizol o de sus metabolitos, sino que tiene un origen inmunoalérgico.² De hecho, se ha reportado que la agranulocitosis puede ser ocasionada por una variedad de medicamentos, incluyendo a las penicilinas, la carbamazepina el trimetoprim-sulfametoxazol, el diclofenaco y la clorpromazina, entre muchos otros. Debe tenerse en cuenta que el número de casos de una cierta reacción adversa a un medicamento aumenta con el número de individuos expuestos. El metamizol es un medicamento que ha sido ampliamente usado en numerosos países por más de siete décadas. Por lo tanto, un número de individuos del orden de cientos de millones, ha sido tratado con este medicamento.³ En consecuencia, no es de sorprender que existan varios reportes de caso de una reacción de tipo inmunoalérgico, como es la agranulocitosis.

En las primeras décadas del siglo XX aparecieron en Estados Unidos algunos reportes aislados de observaciones anecdóticas sobre agranulocitosis asociada a metamizol. Las conclusiones de estos reportes, sin embargo, no son aceptables desde el punto de vista de Medicina Basada en Evidencia debido a la falta de rigor científico en la metodología usada. En 1986 se publicó el estudio epidemiológico más grande sobre metamizol, el llamado Estudio Boston o *International Aplastic Anemia and Agranulocytosis Study*.⁴ Este estudio arrojó una incidencia de 1.2 casos de agranulocitosis por un millón de personas expuestas al metamizol hasta por una semana. El Estudio Boston también demostró variaciones geográficas en la incidencia de agranulocitosis asociada con la exposición a metamizol.

En nuestra experiencia, la incidencia de agranulocitosis debida al metamizol en México es muy baja. En la Clínica del Dolor del Hospital General de México, a la que acuden de más de 1,000 pacientes al mes y donde el metamizol es frecuentemente usado, sólo se ha observado un caso

de agranulocitosis en los últimos 25 años. Vargas Correa y colaboradores⁵ realizaron un estudio sobre la incidencia de agranulocitosis en el Hospital Regional Mérida del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE), de 1994 a 1996. En este período se estudiaron 547,432 pacientes. Se detectaron tres casos de agranulocitosis, pero ninguno estuvo relacionado con el uso de metamizol. De los 82,803 pacientes que recibieron metamizol en este período, ninguno presentó agranulocitosis u otra discrasia sanguínea. De esta forma, se concluye que el metamizol es un medicamento seguro para su uso en México. En el caso específico de pacientes pediátricos, en los que el metamizol es frecuentemente usado, nuestra experiencia revela que este medicamento es eficaz y de muy bajo riesgo, por lo que se justifica su uso en esta población en nuestro medio. Los casos de efectos secundarios importantes en pediatría generalmente se deben a mala administración del medicamento, especialmente por medicación equivocada por parte de los padres.

El panorama completo de la seguridad del metamizol no puede tenerse sin compararlo con otros medicamentos del grupo de los AINEs, utilizados para indicaciones clínicas similares. Andrade y colaboradores³ examinaron todos los reportes de la literatura publicados en inglés sobre la mortalidad producida por efectos adversos gastrointestinales, renales, hematológicos, alérgicos, u otros. Este estudio incluye cientos de millones de casos y los resultados muestran que el incremento en el riesgo de mortalidad con diclofenaco y aspirina es de 525 y 185 muertes por 100 millones de usuarios, respectivamente. Que se deben fundamentalmente a hemorragias gastrointestinales. En cambio, el metamizol sólo causa un incremento en el riesgo de mortalidad de 25 muertes por 100 millones de usuarios, debido a anafilaxia, agranulocitosis y anemia aplásica. Dentro de esta perspectiva, puede decirse que a pesar de tener un cierto

potencial, si bien muy bajo, de producir discrasias sanguíneas, su prácticamente nulo potencial de producir daño gastrointestinal hace del metamizol uno de los medicamentos más seguros dentro del grupo de los AINEs.

Conclusiones

El consenso al que llegó el presente grupo de trabajo es que el metamizol o dipirona es un medicamento eficaz para el tratamiento sintomático del dolor y/o de la fiebre con un perfil costo/beneficio y riesgo/beneficio muy favorable. Si bien existen reportes sobre agranulocitosis asociada al metamizol, el hecho es que la incidencia en México es tan baja, que no aparece en las estadísticas nacionales. La eficacia y seguridad del metamizol están apoyadas sobre bases científicas con respecto a sus mecanismos de acción y grandes estudios epidemiológicos adecuados desde el punto de vista de Medicina Basada en Evidencia. Por lo tanto, se considera al metamizol como un medicamento con una relación riesgo/beneficio adecuada para su uso en nuestro medio.

Referencias

1. **Ortiz MI, Castañeda-Hernández G, Granados-Soto V.** Possible involvement of potassium channels in peripheral antinociception induced by metamizol: lack of participation of ATP-sensitive K⁺ channels. *Pharmacol Biochem Behav* 2003;74:465-470.
2. **García-Martínez JM, Fresno-Vara JA, Lastres P, Bernabéu C, Ortiz Betés P, Marín-Pérez J.** Effect of metamizol on promyelocytic and terminally differentiated granulocytic cells. *Comparative analysis with acetylsalicylic acid and diclofenac.* *Biochem Pharmacol* 2003;65:209-217.
3. **Andrade SE, Martínez C, Walker AM.** Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol* 1997;51:1357-1365.
4. **IAAAS.** 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.* *J Am Med Assoc* 1986;256:1749-157.
5. **Vargas Correa JB, Canto Solís A, Arcila Herrera H, Morales Adrián J, Vidal León JM, Valle Acevedo LJ.** Metamizol. Evaluación del riesgo para agranulocitosis y anemia aplásica. *Med Int Mex* 1999;15(1):6-10.

