



La seguridad del metamizol es superior a la de otros analgésicos de venta libre comparables

Waltraud Stromer, Paula Fontanilla y Beata Cywińska-Durczak

Resumen: Un metaanálisis en el que participaron 20.643 personas analizó el riesgo de los efectos secundarios tras una dosis única de metamizol y otros analgésicos no opiáceos. La atención se centró en los efectos secundarios graves a potencialmente mortales. La agranulocitosis, por ejemplo, es uno de los riesgos más temidos asociados al uso de metamizol. El metamizol, a cualquier dosis, resultó ser un fármaco seguro, con incluso menos efectos secundarios que el paracetamol o el ácido acetilsalicílico.

Introducción

El metamizol, también conocido como dipirona o novaminsulfonato, se utiliza ampliamente desde hace 100 años, sobre todo en Latinoamérica y en la UE. El metamizol tiene un complejo mecanismo de acción que le confiere no solo un efecto analgésico, sino también un efecto antipirético (**Fig. 1**) [1].

El metamizol es eficaz para diversos tipos de dolor y presenta uno de los índices de reducción del dolor más elevados entre los medicamentos de venta sin receta. Una sola dosis provoca una reducción significativa del dolor (es decir, una reducción de al menos el 50 %) en el 62 % de los sujetos [1]. El dolor postoperatorio se redujo significativamente (es decir, en al menos un 50 %) en el 70 % de los pacientes que tomaron metamizol y en el 30 % de los pacientes que tomaron placebo [1]. A pesar de su eficacia demostrada para aliviar diversos tipos de dolor, no figura en las directrices clínicas de EE. UU. para el uso de analgésicos no opiáceos en cuidados paliativos, mientras que el paracetamol es el fármaco más recetado para el dolor oncológico en cuidados paliativos en EE. UU. [1].

A pesar de su eficacia demostrada, el metamizol está prohibido en algunos países, como Suecia, Reino Unido y EE. UU., principalmente por el riesgo, poco frecuente pero potencialmente mortal, de agranulocitosis. Sin embargo, los estudios demuestran que el metamizol podría ser más seguro que los inhibidores de la COX y el paracetamol. Un metaanálisis de 79 ensayos y casi 4.000 pacientes que tomaron metamizol durante menos de dos semanas no encontró diferencias significativas en los efectos secundarios del metamizol en comparación con los inhibidores de la COX, el paracetamol o el placebo [3].

El metamizol provoca menos úlceras gástricas y duodenales que otros inhibidores no selectivos de la COX, y el riesgo de hemorragia es limitado. En el caso de las úlceras gástricas, se desconoce si es más seguro que un inhibidor no selectivo de la COX combinado con un inhibidor de la bomba de protones. Aunque el fármaco parece ser seguro para la función renal en voluntarios sanos, faltan datos en pacientes de alto riesgo (por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca o renal). En pacientes con insuficiencia renal o hepática, el metamizol sólo debe utilizarse tras una estricta evaluación beneficio-riesgo. Deben tomarse las precauciones adecuadas.

Los inhibidores selectivos de la COX-2 se asocian a un mayor riesgo de mortalidad por isquemia cardíaca. En teoría, el inhibidor no selectivo de la COX metamizol no causaría muchos problemas cardíacos. No existen publicaciones que informen de un aumento del riesgo cardíaco asociado al metamizol. En otro amplio metaanálisis, el paracetamol se asoció a un mayor riesgo de acontecimientos adversos hepáticos y cardiovasculares [3]. El metamizol se asoció con menos cefaleas, mareos y vértigos que los inhibidores de la COX. Los acontecimientos adversos graves (AAG) fueron poco frecuentes y no difirieron entre metamizol y otros analgésicos no esteroideos. No se produjo agranulocitosis [3].

Debido a la crisis de los opiáceos, se está considerando el metamizol como posible alternativa o adyuvante. Esta revisión demuestra la buena tolerabilidad y la alta seguridad del metamizol y, por lo tanto, destaca el alto valor del metamizol en el tratamiento del dolor agudo [1].

Casi simultáneamente a la publicación de la revisión [1], el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia

Evid Self Med 2025;5:250020 | <https://doi.org/10.52778/efsm.25.0020>

Afiliación/Correspondencia: Waltraud Stromer, PhD, Department for Anaesthesia and General Intensive Care, Horn State Hospital, Spitalgasse 10, 3580 Horn, Austria (waltraudstromer@gmail.com); Paula Fontanilla, Opella, Neuilly-sur Seine, France; Beata Cywińska-Durczak, Opella, Poland, Warsaw

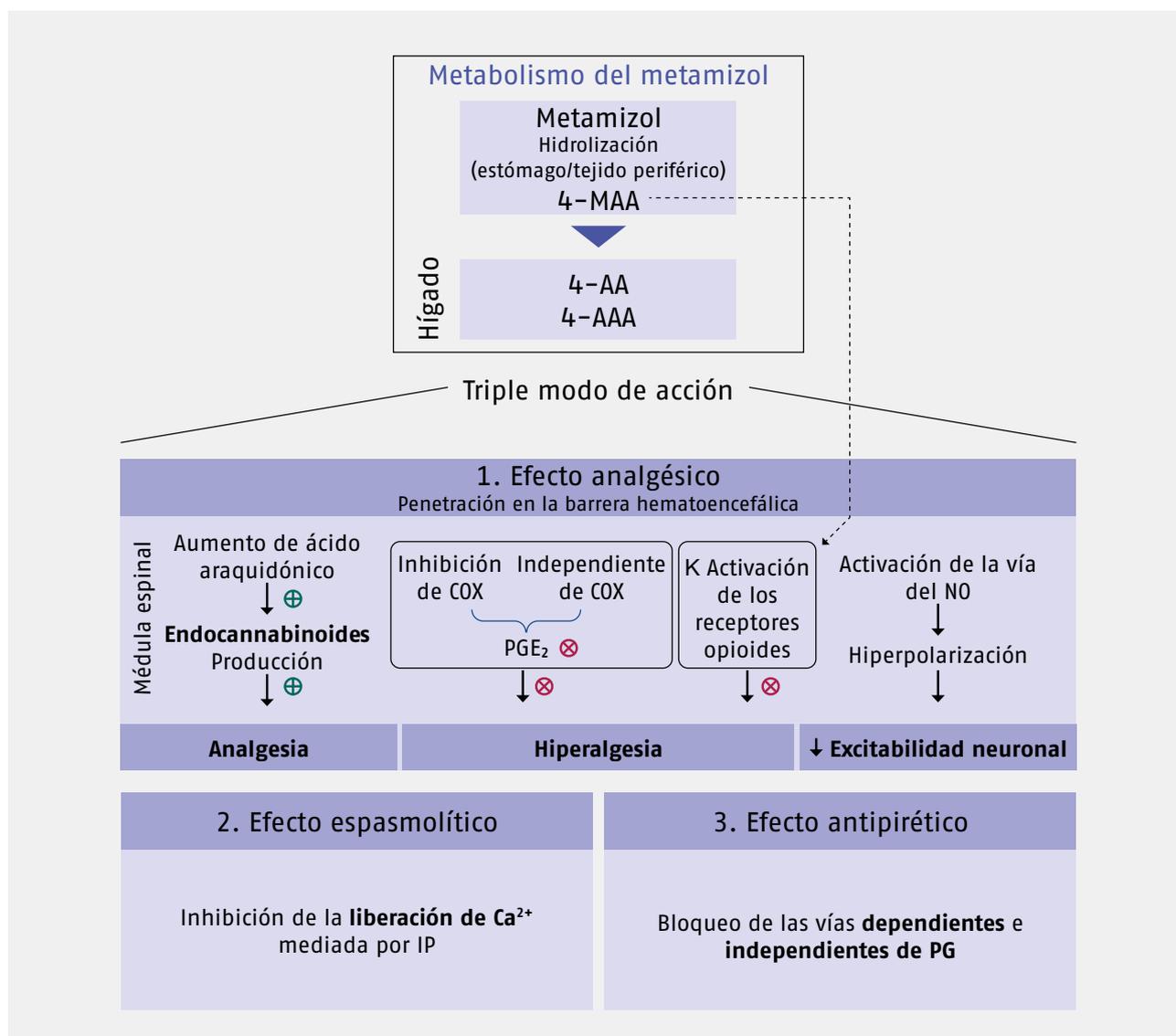


Fig. 1. La triple acción del metamizol: analgésica, antipirética y espasmolítica. Tras su ingestión oral, se hidroliza para producir 4-metil-amino-antipirina (4-MAA), que se metaboliza posteriormente en el hígado. El mecanismo preciso de la acción analgésica del metamizol sigue siendo complejo y poco claro, y probablemente implique interacciones con la COX, el sistema cannabinoide y el sistema opioidérgico, así como sus propiedades antiinflamatorias. La producción de endocannabinoides ejerce efectos analgésicos en la médula espinal y desempeña un papel importante en la regulación de la sensación de dolor. Los metabolitos del metamizol pueden inhibir la hiperalgesia a través de vías independientes de la COX y pueden activar el sistema opioidérgico endógeno, potenciando el alivio del dolor. El metamizol también puede bloquear directamente la sensibilización de los nociceptores mediante la activación de la vía de señalización del NO, que controla la excitabilidad neuronal y provoca un efecto analgésico periférico. Además, el metamizol tiene efectos espasmolíticos al reducir los niveles de calcio intracelular en el músculo liso y posee propiedades antipiréticas, lo que reduce eficazmente la fiebre. Adaptado de [2].

-AA: 4-amino-antipirina; 4-AAA: 4-acetil-amino-antipirina; COX: ciclooxigenasa; IP: fosfato de inositol; PG: prostaglandina

(PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) también revisó la seguridad del analgésico metamizol [4]. El PRAC señala que el riesgo de agranulocitosis es bien conocido y controlable. Las recomendaciones del PRAC son el resultado de una revisión de todas las pruebas disponibles, incluidos los datos de la literatura científica, los datos de seguridad posteriores a la comercialización y la información presentada por las partes interesadas. Durante la revisión, el PRAC solicitó el asesoramiento de un grupo de expertos formado por especialistas en dolor, hematólogos, médicos generalistas, farmacéuticos y un representante de los pacientes. El PRAC concluyó que los beneficios de los medicamentos con metamizol siguen siendo superiores a los riesgos. No

obstante, la información sobre el producto de todos los medicamentos que contienen metamizol se actualizará para reforzar las advertencias existentes a fin de sensibilizar a los pacientes y a los profesionales sanitarios y facilitar la detección y el diagnóstico precoz de la agranulocitosis inducida por metamizol. [4]. Además, en consonancia con los conocimientos actuales, la información sobre el producto debe actualizarse para eliminar cualquier referencia a la monitorización periódica del recuento sanguíneo de los pacientes en tratamiento con medicamentos que contienen metamizol, así como la información de que el riesgo aumenta tras una semana de tratamiento o con el uso a largo plazo, lo cual no está justificado por las pruebas revisadas [4].

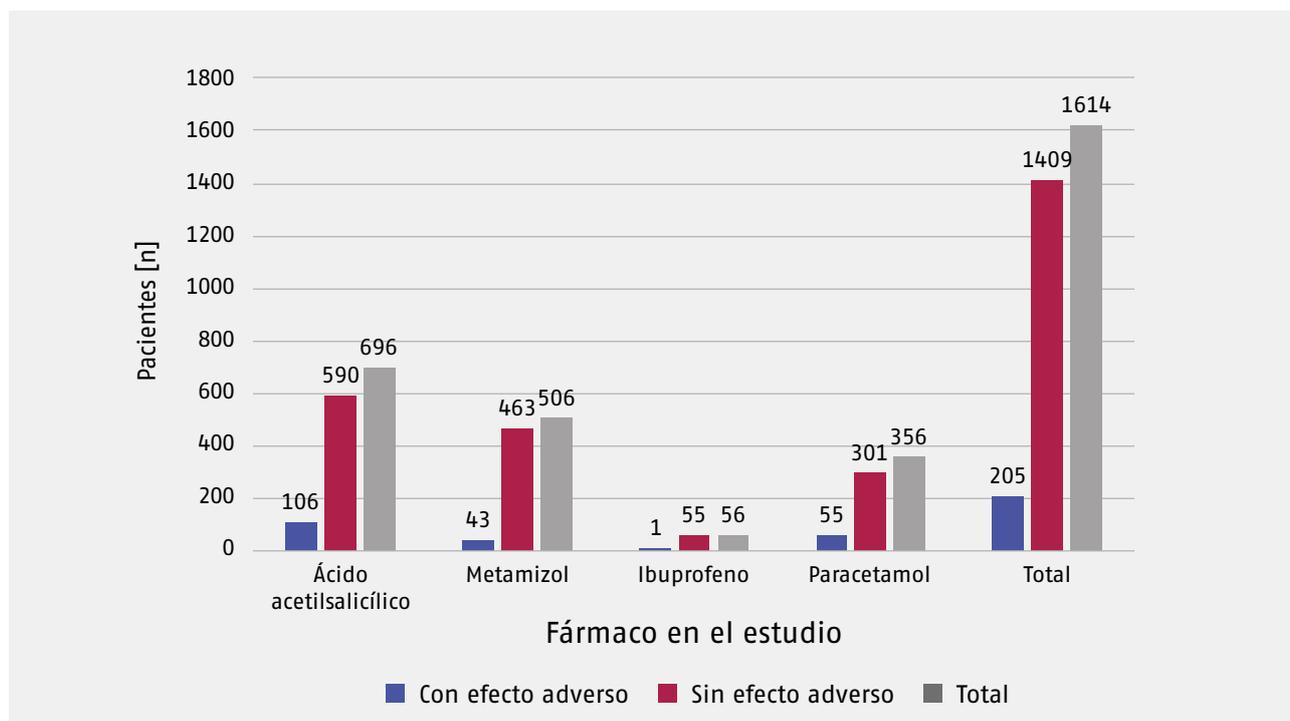


Fig. 2. No se notificaron acontecimientos adversos graves a ninguna dosis en ninguno de los ensayos. La probabilidad de acontecimientos adversos leves fue del 15,2 % (106 de 696 pacientes) para el ácido acetilsalicílico, del 8,5 % (43 de 506 pacientes) para el metamizol, del 1,8 % (1 de 56 pacientes) para el ibuprofeno y del 15,4 % (55 de 356 pacientes) para el paracetamol [1].

Perfil de seguridad del metamizol en comparación con otros analgésicos de venta libre

Los analgésicos opiáceos son analgésicos muy eficaces, aunque conllevan un riesgo de efectos secundarios (como, fatiga, mareos, náuseas, estreñimiento) y, cuando no se utilizan correctamente, de adicción. En cambio, el metamizol y otros analgésicos no opiáceos no crean adicción, proporcionan un alivio eficaz del dolor agudo y pueden utilizarse como opción de tratamiento alternativo o coadyuvante [2]. Los inhibidores de la COX inhiben la síntesis de prostaglandinas, lo que suele provocar problemas gastrointestinales como úlceras o hemorragias. El metamizol, en cambio, parece tener una tendencia significativamente menor a causar dichos efectos secundarios debido a su capacidad para redirigir la síntesis de prostaglandinas [2]. El análisis de la revisión [1] se centró en la tolerabilidad de los analgésicos no opiáceos. Por primera vez, se compararon la incidencia de efectos adversos y el perfil de seguridad del metamizol con el paracetamol, el ibuprofeno y el ácido acetilsalicílico en el tratamiento del dolor tras una dosis única (metamizol 500-2000 mg, paracetamol 500-1000 mg, ibuprofeno 200-400 mg, ácido acetilsalicílico 500-1000 mg). La pregunta clave de la revisión fue: «¿Son los efectos secundarios del metamizol más frecuentes y graves que los del paracetamol, el ibuprofeno o el ácido acetilsalicílico en pacientes adultos con dolor leve a moderado?». Se seleccionaron 387 ensayos. Se analizaron cuatro revisiones sistemáticas de 2006 a 2017 de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y no aleatorizados (ECNA) en adultos (de 18 a 80 años, N=20.643) con dolor agudo leve a moderado que no tenían alergia conocida a los analgésicos (metamizol, ibuprofeno, paracetamol y ácido acetilsalicílico).

En los ensayos analizados también se compararon los efectos secundarios de metamizol y paracetamol o metamizol e

ibuprofeno o metamizol y ácido acetilsalicílico. Se registraron todas las reacciones adversas, y se registraron por separado las reacciones adversas graves como agranulocitosis, nefritis intersticial crónica, anafilaxia, broncoespasmo, necrólisis epidérmica tóxica o muerte. En ninguno de los cuatro estudios analizados se registraron acontecimientos adversos graves. Los acontecimientos adversos notificados (Fig. 2) fueron leves, como náuseas, vómitos, somnolencia, cefalea o aumento de la presión arterial. También se analizaron los datos primarios de los ensayos que constituyeron la base de las cuatro revisiones para identificar los resultados relevantes de seguridad.

El análisis estadístico complementario de los datos primarios se centró en el metamizol, el ácido acetilsalicílico y el paracetamol. Se excluyó el ibuprofeno porque la frecuencia esperada de efectos secundarios en el grupo de ibuprofeno 400 mg era inferior a 10. Por lo tanto, el número de efectos secundarios notificados era demasiado bajo para que el análisis fuera estadísticamente significativo. Además, los datos subyacentes relativos al ibuprofeno mostraban un alto riesgo de sesgo. El análisis estadístico complementario se realizó con 1.558 participantes que utilizaron «cualquier dosis» de metamizol, ácido acetilsalicílico y paracetamol.

En primer lugar, se analizaron las probabilidades de experimentar una reacción adversa para cada fármaco, independientemente de la dosis suministrada. La probabilidad más alta correspondió al paracetamol (0,1827), al que le siguió el ácido acetilsalicílico (0,1797) y el metamizol (0,0928). El metamizol fue un fármaco más seguro en comparación con el paracetamol y el ácido acetilsalicílico. La comparación mostró que el metamizol tenía un riesgo menor de efectos

secundarios que el paracetamol (odds ratio: 0,508) o el ácido acetilsalicílico (odds ratio: 0,517), independientemente de la dosis. En otras palabras, a cualquier dosis, los consumidores de metamizol tienen un riesgo de efectos adversos de un 49 % y un 48 % menor que los consumidores de paracetamol y ácido acetilsalicílico, respectivamente.

La comparación de metamizol con ácido acetilsalicílico y paracetamol a una dosis baja de ≤ 650 mg y a una dosis media de > 650 mg a ≤ 1000 mg mostró un efecto interesante. La odds ratio ajustada para el metamizol a una dosis de ≤ 650 mg en comparación con el paracetamol y el ácido acetilsalicílico fue de 3,24 y 0,2445, respectivamente; para el metamizol a dosis entre > 650 mg y ≤ 1000 mg, los valores fueron de 0,1426 y 0,1545, respectivamente. Esto demuestra que el riesgo de efectos secundarios es hasta un 85 % menor tras tomar una dosis media (650-1000 mg). En el caso de las dosis bajas (0-650 mg), el riesgo de efectos adversos es ligeramente superior al del paracetamol, pero esto puede deberse al pequeño tamaño de la muestra. Como ya se ha mencionado anteriormente, se notificaron efectos secundarios leves como náuseas, vómitos, somnolencia, dolor de cabeza o aumento de la tensión arterial.

En contraste con estas reacciones adversas vinculadas a la dosis, las reacciones inmunológicas graves ocurren raramente con metamizol, independientemente de la dosis tomada. En ninguno de los ensayos analizados se notificaron acontecimientos graves como agranulocitosis o necrosis epidérmica, lo que sugiere que el riesgo de tales reacciones adversas graves con metamizol es bajo. La incidencia de la agranulocitosis inducida por el metamizol está poco documentada en la bibliografía, y la mayoría de los estudios no distinguen entre neutropenia, agranulocitosis y anemia aplásica. Varios fármacos, incluidos antibióticos, antipsicóticos, antiagregantes plaquetarios y anti-tiroideos, se han asociado con la agranulocitosis.

Una de las limitaciones de la revisión es que la mayoría de los estudios incluidos investigaron principalmente el efecto analgésico de los fármacos examinados, mientras que faltaron análisis sistemáticos de los efectos adversos. La falta de datos exhaustivos sobre la frecuencia y distribución de los efectos adversos, junto con la ausencia de documentación detallada sobre estos efectos, planteó importantes dificultades para el análisis estadístico.

Conclusión

La agranulocitosis inducida por fármacos es un acontecimiento adverso poco frecuente pero grave. En EE. UU., la incidencia oscila entre 2,4 y 15,4 casos al año por millón de habitantes, mientras que en Europa la incidencia oscila entre 3,4 y 5,3 casos por millón de habitantes [1]. Debido a su curso potencialmente mortal, el uso de metamizol se ha restringido en algunos países. Pocos estudios proporcionan información clara sobre la incidencia y a menudo no se distingue claramente entre neutropenia, agranulocitosis y anemia aplásica. Varios fármacos, como los antibióticos y los antipsicóticos, también se han asociado a la agranulocitosis [1].

Esta revisión sistemática confirmó el perfil de seguridad favorable del metamizol entre los analgésicos no opiáceos de uso común y una eficacia similar. Los efectos adversos se notificaron con menor frecuencia con el metamizol que con el ácido acetilsalicílico y el paracetamol. El ibuprofeno mostró la tasa más baja de efectos secundarios tras una dosis única. El metamizol demostró un sólido perfil de seguridad en general. No se observaron efectos secundarios graves, y el riesgo de efectos secundarios graves puede ser bajo. Los autores subrayan que se necesitan más estudios y de mejor calidad sobre la agranulocitosis y otros riesgos potenciales para emitir un juicio definitivo.

Literatura

1. Eleutério OHP, et al. Safety of metamizole (dipyrone) for the treatment of mild to moderate pain—an overview of systematic reviews. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2024;397:8515–8525. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03240-2>.
2. Jeyaraman N, et al. Metamizole in the Management of Musculoskeletal Disorders: Current Concept Review. *J Clin Med*. 2024;13(16):4794. <https://doi.org/10.3390/jcm13164794>.
3. Kötter T, et al. Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015; 10(4):e0122918. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122918>.
4. European Medicines Agency. EMA recommends measures to minimise serious outcomes of known side effect with painkiller metamizole. 06.09.2024. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-serious-outcomes-known-side-effect-painkiller-metamizole> (Accessed October 30, 2024).

Agradecimientos: Los autores agradecen a A.P., redactor médico autónomo, su apoyo en la redacción médica.

Conflicto de intereses: P. Fontanilla y B. Cywińska-Durczak son empleadas de Opella. W. Stromer declara no tener ningún conflicto de intereses.

Divulgación: Publicación y redacción médica financiada por Opella.

Información sobre el manuscrito

Presentado el día: 30.01.2025

Aceptado el día: 09.07.2025

Publicado el día: 07.09.2025