

Eficacia y seguridad del metamizol

P. ORTIZ E I. ARZAMENDI

RESUMEN

El metamizol, tras más de 80 años en terapéutica, sigue siendo uno de los analgésicos más utilizados en España y su eficacia en el dolor moderado o grave es bien reconocida.

La documentación clínica disponible en la actualidad permite considerarlo de primera elección en el tratamiento del dolor cólico, oncológico, dental, postraumático y posquirúrgico.

Se presenta una revisión del mecanismo de acción del metamizol y se comentan ensayos clínicos que permiten establecer la magnitud de su actividad analgésica frente a placebo, comparada con los AINE más utilizados y con los opiáceos. El NNT de 2 g metamizol 1,7 es sólo inferior al de la morfina. Para la dosis baja (500 mg) el NNT de 2 es comparable al de ibuprofeno (400 mg) y superior al de paracetamol (1.000 mg).

Su perfil de seguridad es muy bueno porque, aunque su uso está relacionado con eventos adversos graves como agranulocitosis o *shock* anafiláctico, la baja incidencia de los mismos (1 por 1.000.000) y la práctica ausencia de riesgo de efectos gastrointestinales o hepáticos graves hacen que su balance beneficio-riesgo sea comparable a las alternativas terapéuticas en el campo del dolor como los AINE o los opiáceos.

SUMMARY

Metamizol is an analgesic and antipyretic agent that can induce agranulocytosis in certain patients. However, its effects on granulocyte viability and differentiation have been poorly evaluated. Here we analysed the effects of metamizol and its active metabolite, 4-methylaminoantipyrine (MAA), on the viability of HL60 promyelocytes and their dimethyl sulfoxide (DMSO)-induced differentiated granulocytes. Metamizol and MAA at 75 μ M (above the peak of plasmatic concentration after 2 g intake) did not alter granulocytic differentiation of HL60 cells. Only at concentrations above 100 μ M, well over the pharmacological range, metamizol induced apoptosis in about 30% of the HL60 promyelocytes, while HL60-granulocytic terminally differentiated cells were more resistant to this apoptotic action. When the effects of metamizol were compared with those of acetylsalicylic acid (ASA) and diclofenac on cell viability, at equivalent concentrations used in analgesic and antipyretic therapy (75 μ M for metamizol, and ASA and 3 μ M for diclofenac) their apoptotic effects were similar. Again, the HL60 promyelocytes were more sensitive to apoptosis than granulocytic differentiated cells, as measured by the percentage of sub-G₁ cells detected by flow cytometry and by determination of caspase activity as a function of polyADP-ribose polymerase cleavage. Furthermore, when human blood derived granulocytes were treated with metamizol, MAA and ASA AT 75 μ M or diclofenac AT 3 μ M, less than 10% of

Dirección para correspondencia:

Boehringer Ingelheim de España, S.A.
Dpto. Médico
Avda. de Brasil, 6
28020 Madrid

Palabras clave: Metamizol. Ácido acetilsalicílico (AAS). Sulfóxido de dimetilo (DMSO). 4-metilaminoantipirina (MAA). Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Granulocitos.

INTRODUCCIÓN

El metamizol es un derivado pirazolónico muy soluble en agua que se hidroliza rápidamente a metil-amino-antipirina (MAA), que es la sustancia responsable de sus efectos farmacológicos (Weiss, et al., 1974; Haidu, et al., 1983).

Se utiliza en terapéutica desde 1922 como analgésico, antipirético y antiespasmódico de reconocida eficacia.

El metamizol, aunque se sitúa en la mayoría de los textos de farmacología dentro de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), en realidad es más correcto asignarlo al grupo de los analgésicos no-narcóticos (ANN). Las razones fundamentales para esta reubicación son 2:

- a) La práctica ausencia de efecto antiinflamatorio. Este hecho hace ya bastante difícil su clasificación en el grupo de "antiinflamatorios". El paracetamol se encuentra en parecida situación.
- b) Un potente efecto analgésico y antitérmico muy dissociado de su escasa capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas. Este aspecto lo diferenciaría muy significativamente del mecanismo de acción aceptado para el grupo de AINE.

El metabolismo hepático de la MAA produce varios metabolitos activos, entre ellos la amino-antipirina (AA) y la formil-amino-antipirina (FAA), pero aunque tienen cierta actividad farmacológica su papel exacto en el efecto del metamizol no es bien conocido, parece que tienen que ver con la duración del efecto analgésico.

apoptotic granulocytes were detected, whereas at toxicological/suprapharmacological concentrations (10 mM), about 90% of granulocytes were apoptotic. These results demonstrate that metamizol, MAA, ASA and diclofenac, at pharmacological concentrations, did not affect the granulocytic differentiation process nor induce relevant apoptosis on terminally differentiated granulocytes.

Key words: Metamizol. Acetylsalicylic acid (ASA). Dimethyl sulphoxide (DMSO). 4 methylaminoantipyrine (MAA). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Granulocytes.

METAMIZOL Y PROSTAGLANDINAS

Desde que se describió la importancia de la síntesis de prostaglandinas en el proceso inflamatorio, se ha intentado explicar la acción farmacológica de todos los analgésicos no esteroideos (AINE), en función de su capacidad para inhibir la ciclooxigenasa (COX), enzima clave en dicha síntesis.

El metamizol es un inhibidor relativamente débil de la síntesis de prostaglandinas. Su acción sobre la COX es dosis-dependiente (Abbate, 1989), competitiva por el sustrato (Eldor, 1983; Muratov, 1984) y reversible, desapareciendo su efecto al eliminar el metamizol del medio de estudio (Eldor, 1984; Eldor, 1983; Luthy, 1983).

Estas acciones son posiblemente ejercidas a través de sus metabolitos MAA y AA (Brune, 1983).

La concentración inhibitoria 50 (CI 50) de metamizol para la ciclooxigenasa varía considerablemente según los tejidos examinados (oscila desde 38,4 µg/ml en el cerebro hasta 431 µg/ml en la vesícula seminal) y según el modelo en el que se estudie.

Recientemente se ha establecido un papel diferencial entre 2 isoenzimas de la COX, en el que una de ellas tiene una función permanente (constitutiva) en la producción de prostaglandinas (COX 1) y la otra sería la responsable de hacer frente a las mayores necesidades (inducible) que se presentan en un proceso inflamatorio (COX 2).

Con esta idea se ha estudiado el efecto del metamizol sobre las 2 isoenzimas de la COX purificadas. La CI 50 de metamizol para ambas isoenzimas de la COX

fue 150 µg/ml, lo que confirma la mínima sensibilidad de la síntesis de prostaglandinas al metamizol ya que estas concentraciones resultan inalcanzables *in vivo*. Sin embargo, la situación cambia considerablemente al estudiar la actividad COX en células intactas. La actividad COX 2 sí resultó muy sensible al metamizol cuando se estudia sobre leucocitos o macrófagos estimulados con lipopolisacárido (CI 50 = 12 y 21 µg/ml respectivamente) (Campos, 1999). Estas concentraciones sí se pueden alcanzar en plasma tras la administración de una dosis de 1-2 g de metamizol. Estos resultados abren la posibilidad de que la inhibición de la COX 2 podría participar en la explicación de los efectos farmacológicos de metamizol ya que, además de su papel en el proceso inflamatorio, la COX 2 tiene una función diferente en el sistema nervioso central donde es una enzima constitutiva.

En cualquier caso, este trabajo prácticamente descarta que el metamizol tenga un efecto inhibitorio importante sobre COX 1 *in vivo*, por lo que se explica mejor su buena tolerancia gástrica.

MECANISMO DE ACCIÓN

Para explicar sus efectos farmacológicos habrá que considerar otras acciones diferentes de su actividad sobre las prostaglandinas.

Se han propuesto otras alternativas que explicarían mejor su potencia analgésica:

Efecto sobre estructuras espinales y centrales

Se ha descrito una acción a nivel de sustancia gris periacueductal, no antagonizada por naloxona (Carlsson, 1986), y también a nivel medular mediante la inhibición de los reflejos espinales (Carlsson, 1988).

En este mismo sentido se ha descrito un efecto central en modelos de dolor visceral que es independiente de su efecto espasmolítico (Laird, 1998).

Otra evidencia adicional de un efecto central de metamizol viene dada por su efecto antitérmico. El metamizol puede inducir hipotermia en ratas normotérmicas, modelo en que el ácido acetilsalicílico es inactivo (Engelhardt, 1985) probablemente por acción directa sobre el centro de la temperatura, o en ratas hipertérmicas, acción esta última achacable a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel del sistema nervioso central, donde la COX 2 es una enzima constitutiva.

En el hombre, este efecto analgésico central no se acompaña de sedación, como ocurre con los opiáceos y algunos AINE, sino más bien de una cierta estimulación, objetivable a través de la disminución en la densidad de frecuencia de la banda delta del electroencefalograma, banda que indica el estado de estimulación del individuo (Kobal, 1990). Por ello, un aspecto fundamental para entender la acción del metamizol sobre el SNC es que su efecto no está mediado por los receptores opiáceos (Ivanov, 1984; Popova, 1989).

Acción sobre receptores periféricos del dolor

El metamizol puede anular la hiperalgesia establecida, indicando así una acción directa

sobre los nociceptores, de manera similar a los opiáceos. Este efecto diferencia claramente metamizol de los AINE convencionales y explica la disociación entre su potente efecto analgésico y su menor efecto antiinflamatorio (Ferreira, 1990, 1991).

En el hombre, también se ha demostrado el bloqueo de la hiperalgesia en modelos experimentales (pinzamiento del espacio interdigital de la mano) como en situaciones clínicas. Handwerker (1990) demuestra que metamizol actúa predominantemente disminuyendo el estado de sensibilización del sistema nociceptor ante nuevos estímulos dolorosos. En un trabajo anterior (Márquez, 1987), sobre 19 pacientes con dolor intratable en la pierna, se demostró que la infusión local de metamizol, a dosis de 2 g, mantenido con un torniquete durante 4 min después de la infusión, produce una analgesia que persistió más de 2 semanas. En 13 casos el dolor se redujo en un 60% del inicial, en 5 pacientes los resultados fueron intermedios, reduciéndose el dolor entre un 60 y un 30%, y solamente en 1 caso la reducción fue menor de un 30%.

Efecto espasmolítico

El efecto espasmolítico del metamizol se describe inicialmente en colon aislado y en útero de cobayas. Posteriormente se estudia su efecto sobre la motilidad del tracto gastrointestinal donde fue capaz de inhibir el vaciamiento gástrico en un 35% respecto del control a dosis de 50 mg/kg (Rupp, 1987).

Recientemente, el metamizol demostró un efecto espasmolítico también sobre el uréter de la rata pero sin afectar a su motilidad normal.

Específicamente, en el modelo de calculosis ureteral, se puso de manifiesto que el efecto analgésico central,

comparable al que producen dosis bajas de morfina (1 mg/kg) es independiente de un efecto espasmolítico sobre el hiperperistaltismo que produce la piedra introducida en el uréter (Laird, 1996, 1998).

En el hombre se ha confirmado esta capacidad de metamizol para inhibir la motilidad de la vía urinaria. Para ello se estudió el efecto del metamizol sobre músculo liso del tracto urinario mediante un análisis de escintografía seriada de la fase excretora. Después de la inyección del contraste, la eliminación por vía urinaria del mismo en posición antigravatoria era el indicador de la motilidad de la musculatura ureteral. La administración de metamizol provocó un retraso en su eliminación que se debe interpretar como un efecto relajante sobre la motilidad normal de la fibra lisa, ya que se realizó sobre voluntarios sanos que no padecían ni dolor ni espasmo muscular, por lo que el retraso en la eliminación del contraste indica interferencia en la motilidad espontánea en el uréter del individuo (Schroth, 1986).

FARMACOCINÉTICA

La cinética del metamizol se ha revisado exhaustivamente en Levi (1995), por lo que la concentración máxima del metabolito principal del metamizol (MAA) sigue una relación lineal con respecto a la dosis de metamizol (0,75, 1,5 o 3 g) tras su administración oral.

La biodisponibilidad absoluta del metamizol, basada en el área bajo la curva de MAA, es casi completa (81 al 93%) para la vía oral y del mismo rango que la observada para la inyección intramuscular (87%).

La absorción por vía intramuscular es más lenta ya que su pico máximo es menor y se alcanza más tarde que por vía oral (1,6 h frente a 1,2 h).

Estas propiedades cinéticas hacen de la vía oral una alternativa muy ventajosa a la intramuscular siempre que aquélla sea posible.

La rapidez y la intensidad del efecto analgésico de metamizol está directamente relacionado con la dosis desde 0,5 hasta 1,5 g (Rohdewald, 1988).

La vía rectal presenta una biodisponibilidad que oscila entre el 50 y el 60% y su pico máximo se alcanza a las 2 h.

La solución bebible no presenta ninguna diferencia destacable frente a solución inyectable por vía oral

en los parámetros cinéticos principales. Especialmente el pico máximo y el tiempo requerido para alcanzarlo son prácticamente iguales (Artaza, et al., 2001).

ENSAYOS CLÍNICOS

Ensayos contra placebo

En XX ensayos clínicos se ha comparado la eficacia analgésica del metamizol con placebo a dosis desde 0,5 a 2,5 g y utilizando distintas vías de administración en modelos de dolor bien establecidos, tales como:

- Dolor postoperatorio (hernia inguinal, colecistectomía, episiotomía).
- Dolor dental.
- Cefalea de tensión.

La valoración del dolor se ha realizado en todos estos estudios utilizando uno o varios de los siguientes sistemas de evaluación del dolor:

- Escala analógica visual (EVA).
- Escala verbal de 4 o 5 categorías.
- Mejoría global apreciada por el paciente y el médico.
- % de pacientes que necesitaron rescate.

El período de observación osciló desde los 5 min tras la aplicación endovenosa y las 24 h tras la administración de dosis repetidas.

Del análisis de los resultados de estos ensayos que se exponen en la tabla 1 se puede concluir que el metamizol presenta un efecto analgésico potente y rápido y significativamente distinto del placebo. Esta observación se pone de manifiesto desde el primer control efectuado a los 5 min cuando la administración es por vía endovenosa o a los 15-30 min tras la administración oral o intramuscular.

La duración del efecto analgésico se puede prolongar hasta las 6 h dependiendo de las dosis utilizadas.

Ensayos comparativos con opiáceos

Se han analizado 12 ensayos clínicos en los que se comparó el efecto analgésico de metamizol con opiáceos suaves como petidina, dextropropoxifeno y tramadol y con dosis moderadas o bajas de morfina o buprenorfina.

La patología elegida incluía modelos como:

- Dolor postoperatorio (toracotomía, colecistectomía e histerectomía, cirugía maxilofacial, digestiva o urológica).
- Dolor cólico nefrítico.
- Dolor de origen tumoral.

Se puede concluir que 2 g de metamizol por vía endovenosa tiene un efecto analgésico comparable a dosis bajas de opiáceos fuertes por vía endovenosa (morfina y buprenorfina) y a dosis altas de opiáceos menores (tramadol, dextropropoxifeno, petidina) en el dolor moderado o grave. También la equivalencia de 2 g por vía oral se ha demostrado con 60 mg de morfina oral en el dolor oncológico.

Los efectos secundarios en estos ensayos con metamizol fueron en general menos importantes y frecuentes que los observados en el grupo control, que correspondieron a los esperados con el uso de opiáceos (náuseas, vómitos, sedación, etc.).

En este sentido se dispone de un estudio en el que el coste del uso de antieméticos en un ensayo que comparaba 2 g de metamizol cada 8 h con 100 mg de tramadol cada 6 h, en pacientes histerectomizadas, fue doble en el grupo de tramadol (Torres, 2001).

Ensayos comparativos con AINE y paracetamol

Se han realizado 20 ensayos clínicos en los que se compara la eficacia analgésica de metamizol frente a otros analgésicos no narcóticos, tanto AINE (AAS, ketorolaco, diclofenaco, indometacina o ibuprofeno) como paracetamol en modelos de:

- dolor posquirúrgico
- dolor cólico
- dolor de cabeza

Las dosis estudiadas de metamizol oscilan entre 0,5 y 2,5 g por vía endovenosa en una dosis única o hasta 4 veces al día.

De los resultados de estos estudios se deduce que el metamizol en el cólico nefrítico, a dosis intermedias

Tabla 1. Resumen ensayos clínicos de metamizol frente a placebo

Nº Indicación	Nº de pacientes		Dosis/Vía	T observación	Diseño	Método valoración eficacia	Resultados	Autor
	Metamizol	Placebo						
1 Poscirugía mayor	64	31	2,5 g/e.v.	30 min	D.C.	Escala verbal 3 p.	M > P	A. Lal (1973)
2 Postepisiotomía	88	85	1 g/oral	6 h	D.C.	Escala verbal 5 p. las 4 h	M > P hasta las 4	J. Gómez-Jiménez (1980)
3 Postepisiotomía	101	98	500 mg/oral	6 h	D.C.	Escala verbal 5 p.	M > P	S.N. Daftary (1980)
4 Postepisiotomía	89	88	500 mg/oral	6 h	D.C.	Escala verbal 3 p.	M > P	S. Mukherjee (1980)
5 Poscirugía digest.	30	30	500 mg/oral	6 h	D.C.	Escala verbal 4 p.	M > P	M. Herrera-Barrosa (1982)
6 Poscirugía general	25	25	0,5-4 g/oral	24 h	D.C.	VAS	M > P	L.A. Martínez-Rossier (1982)
7 Cólico nefrítico	30	30	2-4 g/e.v.	20 min	D.C.	Escala verbal 4 p.	M > P	A. Pardo (1984)
8 Cólico nefrítico	30	30	2-4 g/e.v.	20 min	D.C.	Escala verbal 3 p.	M > P	A. Pardo (1985)
9 Poscirugía ortopéd.	91	70	500 mg/oral	6 h	D.C.	Escala verbal 3 p.	M > P	S.D. Mehta (1986)
10 Hernia inguinal	29	28	2 g/i.m.	1-3 h	D.C.	VAS	M > P	J. Moreno (1995)
11 Colecistectomía	54	25	1 g/i.m. 2 g/i.m.	1-3 h	D.C.	VAS	M > P a las 3 h	J. Moreno (1995)
Escalofríos						Tiempo hasta la		
12 postanestesia	37	32	25 mg/kg e.v.	45 min	D.C.	respuesta	M > P	A. Monsó (1996)
13 Dolor dental	75 72	75	1 g/oral 2 g/oral	1 h	D.C.	VAS	M > P	M.E. Planas (1998)
14 Cefalea de tensión	210	105	1 g/oral 0,5 g/oral	4 h	D.C.	VAS	M > P	P. Martínez (2001)
Total	1.025	752						

(1 g) tanto por vía intramuscular como endovenosa, tiene una eficacia analgésica comparable a la que producen dosis máximas de diclofenaco (75 mg).

La dosis de 1 g de metamizol por vía parenteral puede ya ser adecuada para producir un efecto analgésico suficiente en más del 70% de los pacientes. A dosis superiores (2-2,5 g), especialmente por vía e.v., alarga la duración del efecto analgésico y aumenta su eficacia hasta el 90% de los pacientes, sin que se observe mayor incidencia de efectos adversos (Muriel, 1995K; Arnau, 1991).

Otros estudios (Daftary, 1980) muestran la mayor eficacia del metamizol frente al paracetamol en el curso de los posquirúrgicos moderados.

En una revisión sistemática reciente (Edwards, 2001) sobre el efecto de metamizol en dosis única sobre el dolor postoperatorio que incluye 8 estudios que

cumplieron los criterios de selección determinados por los investigadores, entre otros ser aleatorios y en doble ciego, se estableció que el número de pacientes que se necesita tratar con 500 mg de metamizol para obtener en uno de ellos un alivio de al menos un 50% (NNT) fue de 2,4 (1,9 a 3,2).

Esta cifra es muy parecida a la calculada para ibuprofeno 400 mg (2,7 [2,5-3,0] [Collins, 1999]) mejor que la de AAS 650 mg (4,4 [4-4,9] [Edwards, 1999]) y paracetamol 1 g de (4,6 [3,9-5,4] [Moore, 1997]).

CONCLUSIONES

El metamizol, en las indicaciones registradas, dolor postoperatorio, postraumático y cólico y en

Tabla 2. Resumen ensayos clínicos de metamizol frente a morfínicos

Nº	Indicación	Nº de pacientes		Dosis/Vía	T observación	Diseño	Método valoración eficacia	Resultados	Autor
		Metamizol	Placebo						
1	Herniotomía inguinal	30	30	2,5 g/i.m.	6 h	D.C.	Escala verbal 5 p.	M > Propoxifeno	R.J. Mauad (1978)
2	Laparotomía	51	49	2,5 g/i.m.	6 h	D.C.	Escala nº 4 p.	M > Petidina	C.V. Patel (1980)
3	Poscirugía abdom.	10	20	30 mg/kg i.m.	3 h	D.C.	Escala verbal 5 p.	M = Meperidina	R. Casali (1981)
4	Cólico nefrítico	45	31	2,5 g/e.v.	-	D.C.	Escala verbal 3 p.	M = Petidina M > Petidina	T. Lehtonen (1983)
5	Histrectomía	60	59	2,5 g/i.m.	3 h	D.C.	VAS	a las 3 h M < Ibuprofeno	B. Bloch (1985)
6	Poscirugía maxilof.	14	13	1,6 g/oral	40 h	D.C.	Escala verbal 4 p.	M = Dextropropoxifeno	A. Uzeta (1986)
7	Toracotomía	30	30	3-4 g/día e.v.	5 días	Abierto	Escala verbal 5 p.	M < Morfina	R. Vara-Thorbeck (1987)
8	Cólico nefrítico	30	30	2,5 g/e.v.	3 h	Abierto	Escala verbal 4 p.	M = Tramadol	G. Primus (1989)
9	Cólico nefrítico	101 116	118	1 g/i.m. 2 g/i.m.	1 h	D.C.	VAS	M1 = M2 M = Petidina	J.M. Arnau (1991)
10	Poscirugía abdom.	29	49	2,5 g/e.v.	4 h	D.C.	VAS	M > Tramadol	G. Schmieder (1993)
11	Histrectomía	40	40	10 g/e.v.	24 h	D.C.	VAS	M < Tramadol	M.J. Rodríguez (1993)
12	Dolor oncológico	41		1 g/8 h, oral				M1 < Morfina	
		38	42	2 g/8 h, oral	7 días	D.C.	VAS	M2 = Morfina	M. Rodríguez (1994)
13	Histrectomía	73	78	6-8 g/día, e.v.	24 h	D.C.	VAS	M = Tramadol	L.M. Torres (2001)
14	Escalofríos Postanestesia	37	35						A. Monsó (1996)
15	Poscirugía de mano	37	34	4 mg/día oral	48 h	D.C.	VAS	M Tramadol	Rawal (2001)
Total		782	658						

Tabla 3. Resumen ensayos clínicos de metamizol frente a otros AINE y paracetamol

Nº	Indicación	Nº de pacientes		Dosis/Vía	T observación	Diseño	Método valoración eficacia	Resultados	Autor
		Metamizol	Placebo						
1	Poscirugía ginecol.	7	10	1 g/e.v.	2 h	D.C.	Escala nº 4 p.	M = ASA	I. Blendinger (1980)
2	Cólico nefrítico	14	11	1 g/e.v.	24 h	D.C.	Escala verbal 5 p.	M < Indometac. M > I (Efect. Adv.)	P. Galassi (1983)
3	Cólico biliar	24	25	2,5 g/e.v.	30 min	D.C.	Escala verbal 3 p.	M = Indometac.	F. Rejman (1984)
4	Poslaminectomía	14	14	500 mg/i.m. + 500 mg/e.v.	6 h	Abierto	Escala verbal 6 p.	M > ASA	F. Ferrario (1984)
5	Poscirugía maxilof.	27	26	2,5 g/e.v.	6 h	D.C.	VAS	M = ASA	P. Le Grignou (1985)
6	Poscirugía ortopéd.	17	17	1-2 g/inject.	12 h	D.C.	Escala verbal 4 p.	M > Pirprofen a las 6 h	L. Bona (1985)
7	Poscirugía ortopéd.	29	26	2,5 g/e.v.	6 h	D.C.	VAS	M = ASA	J. Chauvet (1986)
8	Cólico nefrítico	15	22	2 g/i.m.	30 min	D.C.	VAS	M < Diclofenaco	R. Miralles (1987)
9	Poscirugía ortopéd.	25	25	1 g/i.m. x 2 día	48 h	D.C.	Escala verbal 5 p.	M < Diclofenaco	F. Reyes (1988)
10	Poscirugía general y urológica	24	26	0,6-1,8 g/rectal	6 días	D.C.	Escala nº 4 p.	M = Nimensulide	A.F. Scharli (1990)
11	Toracotomía	30	30	1-2 g/i.m. día	6 h	D.C.	VAS	M = Ketorolaco	F.C. Tulunay (1992)
12	Poscirugía ortopéd.	48	49	2,5 g/i.m.	6 h	D.C.	Escala verbal 5 p.	M = Ketorolaco	L.G. Ibarra-Ibarra (1993)
13	Cólico nefrítico	43	41	1 g/i.m.	6 h	D.C.	VAS	M2 > Diclofenaco M2 > M1	C. Muriel (1993)
14	Cirugía plástica	46	46	6 g/i.m.	48 h	S.C.	VAS	M = Ketorolaco	S. Martín (1996)
15	Dolor dental	75	74	1 g/oral	1 h	D.C.	VAS	M > Ibuprofeno M = Ketorolaco	M.E. Planas (1998)
16	Episiotomía	27	54	500 mg	6 h	D.C.	VAS		Olson (1999)
17	Poscirugía cardíaca	27	45	2 g/e.v.	1 h	E.S.	VAS	M = Paracetamol	C. Avellaneda (2000)
18	Cefaleas	102 108	102	0,5 g 1 g/oral	4 h	D.C.	VAS	M > ASA M = Ketorolaco	P. Martínez (2001)
19	Poscirugía de mano	40	40	4 g/día oral	48 h	D.C.	VAS	M > Paracetamol	N. Rawal (2001)
Total		859	723						

fiebre que no responde a otros antitérmicos, presenta un balance beneficio-riesgo muy positivo, ya que las complicaciones potenciales, aunque algunas de ellas son graves, tienen una incidencia muy baja.

Su eficacia nunca ha sido cuestionada y en ensayos clínicos sólo se ha demostrado inferior a dosis moderadas o altas de los analgésicos opiáceos potentes.

El NNT de 500 mg de metamizol de 2,4 (casi doble de 650 mg de AAS o 1 g de paracetamol) indica una potencia analgésica muy importante, que explica la percepción habitual en la práctica diaria como una sustancia que produce una analgesia de gran relevancia clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbate R, et al. Differences in antiaggregating activity of dipyron in whole blood and in platelet-rich plasma. *Curr Ther Res* 1989;45:853-63.
2. Ajgaonkar VS, et al. Dipyron versus paracetamol: a double-blind study in typhoid fever. *J Inter Med Res* 1988;16:225-30.
3. Andrade SE, et al. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol* 1998;51(12):1357-65.
4. Armellini PA. Ensayo comparativo de la potencia anti-pirética entre diclofenac potásico y dipirona magnésica en niños. *Investigación Médica Internacional* 1984.
5. Arnau JM, et al. Comparative study of the efficacy of dipyron, diclofenac sodium and pethidine in acute renal colic. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:543-6.

6. Arneborn O, et al. Drug-induced neutropenia in the Stockholm region 1973-1975: Frequency and causes. *Acta Med Scan* 1978;204:283-7.
7. Artaza MA, et al. Bioavailability of oral metamizole 2 g in single dose – ampoules, oral solution, and capsules. Submitted 2001.
8. Avellaneda C, et al. The effect of a single intravenous dose of metamizol 2 g, ketorolac 20 mg and propacetamol 1 g on haemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *Eur J Anaesthes* 2000;17:85-90.
9. Badian M, et al. There is no interaction between dipyrone (metamizol) and the anticoagulants, phenprocoumon and ethylbiscoumacetate in normal caucasian subjects. *Int J Pharmaceutics* 1984;18:9-15.
10. Badian M, et al. Kinetics of radiolabelled dipyrone (metamizol) after oral and intravenous administration to healthy men. 3rd World Conference on Clinical Pharmacology and Theapeutics. Estocolmo, 7 agosto 1986. En: Abstracts II, 1986. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986;59(Suppl 2):310[abstract 1591].
11. Bergmann M, et al. Die Metamizol-coffein-elimination bei frauen mit erhöhten Aminotransferase-Aktivitäten im serum unter steroidal oralen kontrazeptiva. *Dtsch Z Verdau-Stoffwechs Krankh* 1988;48:261-7.
12. Berscheid HG, et al. Toxicological assessment with particular reference to pyrazolones. En: Norwood CF (ed). *The Potential Carcinogenicity of Nitrosable Drugs*. Abex Publications Corp 1980:121-34.
13. Blendinger I, et al. Comparison of intravenous acetylsalicylic acid and dipyrone in postoperative pain: An interim report. *Br J Clin Pharmacol* 1980;10:339-41.
14. Bloch B, et al. Analgesics for pain relief after gynecological surgery. *S Afr Med J* 1985;67:323-9.
15. Bona L, et al. Controlled trial of two non-steroidal antiinflammatory drugs in postoperative pain relief: a 12 hours evaluation. *Clin Ther* 1985;7:474-9.
16. Bottiger IE, et al. Drug-induced bioad-dyscrasias in Sweden. *Br Med J* 1973;3:339-43.
17. Brune K. Prostaglandins and the mode of action of antipyretic analgesic drugs. *Am J Med* 1983;19-23.
18. Campos DI, et al. A new mechanism of action of dipyrone: blockade of the release of a nociceptive factor from macrophages. *Brazilian J Med Biol Res* 1988;21:565-8.
19. Carlsson KH, et al. Activation of inhibition from the periaqueductal grey matter media-test central analgesic effect of metamizol (dipyrone). *Pain* 1986;27:373-90.
20. Carlsson KH, et al. The role of descending inhibition in the antinociceptive effects of the pyrazolone derivatives metamizol (dipyrone) and aminophenazone (Pyramidon). *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1987;335:154-9.
21. Carlsson KH, et al. Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents, metamizol, lysine acetylsalicylate and paracetamol of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. *Pain* 1988;32:313-26.
22. Casali E, et al. Confronto fra dipirone a meperidina nel dolore chirurgico. *Anest Rianim* 1981;22:143-54.
23. Chauvet J, et al. Étude comparative de la valeur antalgique de l'acétylsalicylate de lysine et de la noramidopyrine injectables après chirurgie orthopédique. *Ann Chir* 1986;40:277-80.
24. Christ O, et al. Biopharmazeutische Untersuchungen nach Gabe von Metamizol 14-C (Novalgin 14-C) an ratte, hund und Mensch. *Arzneim Forsch (Drug Res)* 1973;23:1760-7.
25. Coimbra C, et al. Long-lasting neuroprotective effect of postischemic hypothermia and treatment with an anti-inflammatory/antipyretic drug. *Stroke* 1996;27(9):1578-85.
26. Daftary SN, et al. A controlled comparison of dipyrone and paracetamol in postepisiotomy pain. *Curr Med Res Opin* 1980;6:614-8.
27. Discombe G. Agranulocytosis caused by aminopyrine: Avoidable cause of death. *Br Med* 1952;1:1270-3.
28. Edwards JE, et al. Single-dose dipyrone for acute postoperative pain (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001.
29. Eldor A, et al. Effects of dipyrone on prostaglandin production by human platelets and cultured bovine aortic endothelial cells. *Thromb Haemostas* 1983; 49:132-7.
30. Eldor A, et al. The effect of oral administration of dipyrone on the capacity of blood platelets to synthesize thromboxane A2 in man. *Eur J Clin* 1984;26:171-6.
31. Engelhardt G. Zur Pharmakologie der "schwacheksamen Analgetika". En: Forthm W (ed). *Zur Problematik der schwachwirksamen Analgetika*. Karlsruhe: G. Braun 1985:100-8.
32. Faulds D, et al. Cyclosporin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. *Drugs* 1993; 45(6):953-1040.
33. Ferrario F, et al. Attività analgesica di una nuova preparazione di asa iniettabile dul dolore postoperatorio nell'ernia del disco. Studio controllato verso metamizolo. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1984;6:147-52.
34. Ferreira SH, et al. Induction, blockade and restoration of a persistent hypersensitive state. *Pain* 1990;42:365-71.
35. Flusser D, et al. Influence of food on the pharmacokinetics of dipyrone. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34:105-7.
36. Galassi P, et al. L'impegno dell'indometacina e del metamizolo per via endovenosa nella colica renale. *Min Urol* 1983;35:295-300.
37. García Rodríguez LA, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal antiinflammatory drug. *Lancet* 1994;343: 769-72.
38. Gómez Jiménez J, et al. Clinical efficacy of mild analgesics in pain following gynaecological or dental surgery: report on multicentre studies. *Br J Clin Pharmacol* 1980;10:355-8.
39. Handwerker HO, et al. Analgesic effects of dipyrone as compared to placebo. En: Brune K (ed). *New Pharmacological and Epidemiological Data in Analgesics Research*. Basilea: Bukhauser Verlag 1990:19-27.
40. Haupt E, et al. Zur frage der wechselwirkungen von analgetika und oralen antidiabetika. Metamiozl-glibenclamida. *Die Med Wer* 1989;40:681-683.
41. He X, et al. New aspects of the mode of action of dipyrone. En: Brune K (ed). *New Pharmacological and Epidemiological Data in Analgesics Research*. Basilea: Bukhauser Verlag 1990:9-18.
42. Heinemayer G, et al. The kinetics of metamizol and its metabolites in critical-care patients with acute renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:445-50.

43. Henry D, et al. Non steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer hospitalization rates in New South Wales. *Gastroenterology* 1993;104:1083-91.
44. Herrera-Barroso M. Evaluación doble ciego de la eficacia analgésica y tolerancia de zomepirac sodio y dipirone, a dosis única en dolor postoperatorio. *Inv Med Inter* 1982;9:164-70.
45. Huguley CM. Agranulocytosis induced by dipyrone, a hazardous antipyretic and analgesic. *JAMA* 1964; 189: 938-41.
46. Ibarra-Ibarra LG, et al. Comparative study of ketorolac and dipyrone in the treatment of postoperative pain. *Proc West Pharmacol Soc* 1993;36:133-5.
47. Ivanov D, et al. On some presynaptic effects of metamizole (Analgin-Pharmachim). *Acta Physiol Pharmacol Bulgarica* 1984;2:34-41.
48. Jones SL. Dipyrone into the nucleus raphe magnus inhibits the rat nociceptive tail-flick reflex. *Eur J Pharmacol* 1996;318:37-40.
49. Katschinski BD, et al. Audit of mortality in upper gastrointestinal bleeding. *Postgrad Med J* 1989;65:913-7.
50. Kauffman DW, et al. The drug etiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Monographs in Epidemiology and Biostatistics*. Vol 18. Oxford University Press 1991.
51. Kaufman DW, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug use in relation to major upper gastrointestinal bleeding. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53(4):485-94.
52. Kobal G, et al. Testing the analgesic activity of dipyrone in human subjects using an experimental pain model with tonic and phasic pain stimuli. En: Brune K (ed). *New Pharmacological and Epidemiological Data in Analgesics Research*. Basilea: Birkhäuser Verlag 1990:29-37.
53. Laird JMA. Effects of metamizol on nociceptive responses to stimulation of the ureter and on ureter motility in anaesthetised rats. *Inflamm Res* 1996;45:150-4.
54. Laird JMA, et al. Antinociceptive activity of metamizol in rats with experimental ureteric calculosis: central and peripheral components. *Inflamm Res* 1998;47:389-95.
55. Lal A. Dipyrone for treatment of post-operative pain. *Anaesthesia* 1973;28:43-7.
56. Laporte JR, et al. International collaborative study of severe anaphylaxis members of study group. *Epidemiology* 1998.
57. Laporte JR, et al. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drug. *Lancet* 1991;i:85-9.
58. Le Grignou P, et al. Étude comparative de l'activité antalgique d'Aspégic injectable 1 g et Noramidopyrine injectable. *Rev Odonto-Stomatol Medi Fr* 1985;43:185-8.
59. Lehtonen T, et al. Intravenous indomethacin in the treatment of ureteric colic. *Ann Clin Res* 1983;15:197-9.
60. Levy M, et al. Plasma kinetics of dipyrone metabolites in rapid and slow acetylators. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;27:453-8.
61. Levy M. Pharmacokinetics of Metamizol metabolites. *Agents Actions* 1986;19(Suppl):199-204.
62. Levy M, et al. Clinical pharmacokinetics of dipyrone and its metabolites. *Clin Pharmacokinet* 1995;28(3):217-34.
63. Marín S. Analgesia postoperatoria en cirugía plástica. Estudio comparativo de la eficacia del Ketorolaco y el Metamizol Magnésico. *Rev Soc Esp Dolor* 1996;3:393-400.
64. Márquez JO, et al. Regional dipyrone nociceptor blockade: a pilot study. *Braslian J Med Biol Res* 1987; 20:441-4.
65. Martínez-Martín P, et al. Efficacy and safety of metamizol versus acetylsalicylic acid in patients with moderate episodic tension-type headache: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, multicentre study. *Cephalalgia* 2001;21:604-10.
66. Martínez-Rossier LA, et al. Eficacia del acetaminophen en el postoperatorio de cirugía de tórax. *Invest Med Int* 1982;9:200-5.
67. Matzner, et al. Effect of dipyrone, acetylsalicylic acid and acetaminophen on human neutrophil chemotaxis. *Eur J Clin Invest* 1984;14:440-3.
68. Mauad RJ. Avaliação da eficácia analgésica da dipirona sódica no pós-operatório de herniorrafias. Estudo duplo-cego comparativo. Evaluation of analgesic effectiveness of Sodium-Dipyrone in post surgical pain of inguinal hernia. A double blind comparative study. *Rev Bras Clin Terap* 1978;7(6):353-6.
69. Mehta SD. A randomized double-blind placebo-controlled study of dipyrone and aspirin in postoperative orthopaedic patients. *J Int Med Res* 1986;14:63-6.
70. Miralles R, et al. Diclofenac versus dipyrone in acute renal colic: a double blind controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;33:527-8.
71. Mockenhaupt M, et al. Evaluation of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and muscle relaxants as risk factors for Stevens-Johnson syndrome (SHS) and toxic epidermal necrolysis (TEN). *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1996;5:116.
72. Monsó A. A randomized double-blind placebo-controlled trial comparing pethidine to metamizol for treatment of post-anaesthetic shivering. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:307-11.
73. Moreno J. Modificaciones de beta-endorfinas plasmáticas y efecto analgésico de metamizol en pacientes sometidos a herniorrafia inguinal o colecistectomía. Tesis doctoral, UAM (5-7-1995).
74. Mukherjee S, et al. A controlled evaluation of orally administered aspirin, dipyrone and placebo in patients with postoperative pain. *Curr Med Res Opin* 1980;6:619-23.
75. Muriel C, et al. Efficacy of two different intramuscular doses of dipyrone in renal colic. *Meth & Find in Experim & Clin Pharmacol* 1993;15:465-9.
76. Muriel-Villoria C. Comparison of the onset and duration of the analgesic effect of dipyrone, 1 or 2 g by the intramuscular or intravenous route, in acute renal colic. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;48:103-7.
77. Noschel H, et al. Research on pharmacokinetics during pregnancy. *Arch Toxicol* 1980;Suppl 4:380-4.
78. Okonek S, et al. Acute toxicity of pyrazolones. *Am J Med* 1983;94-8.
79. Olson NZ, et al. Analgesic efficacy of liquid ketoprofen compared to liquid dipyrone and placebo administered orally as drops in postepistiotomy pain. *Internat J Clin Pharmacol & Ther* 1999;37(4):168-74.
80. Pardo A. Comparación de la actividad del ceruletide respecto a la dipirona y a la sola infusión de suero fisiológico en pacientes con dolor por cólico nefrítico. *Arch Esp Urol* 1984;37(2):94-100.

81. Pardo A, et al. Ceruletide en el cólico biliar: 2. Estudio doble ciego. *Rev Farmacol Clin Exp* 1985;2(4):325-8.
82. Patel CV. Management of pain after abdominal surgery: Dipyrrone compared with pethidine. *Br J Clin Pharmacol* 1980;10:351-4.
83. Pérez-Guttham S, et al. Individual nonsteroidal antiinflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology* 1997;8:20-4.
84. Planas ME. Oral metamizol (1 g and 2 g) versus ibuprofen and placebo in the treatment of lower third molar surgery pain: randomised double-blind multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;53:405-9.
85. Primus G, et al. Tramadol versus Metamizol zur Schmerzausschaltung bei Ureterkolik. *Urologe A* 1989;28:103-5.
86. Rawal N, et al. Postoperative analgesia at home after ambulatory hand surgery: a controlled comparison of Tramadol, Metamizol and Paracetamol. *Anesth Analg* 2001;92:347-51.
87. Reijman F. Intravenous indomethacin in biliary pain: a clinical investigation with metamizole as the control. *IRCS Med Sci* 1984;12:399-400.
88. Reyes F. Estudio doble ciego randomizado comparativo entre diclofenaco sódico y dipirone sódica en dolor postquirúrgico. *Comp Invest Clin Latinoam* 1988;8:65-73.
89. Rockall TA, et al. Incidence of mortality from acute upper gastrointestinal adverse event haemorrhage in the United Kingdom. *BMJ* 1995;311:222-30.
90. Rodríguez MJ. Comparative study of tramadol versus NSAIDs as intravenous continuous infusion for managing postoperative pain. *Curr Ther Res* 1993;54:375-83.
91. Rohdewald P, et al. Relationship between levels of metamizol metabolites, bioavailability and analgesic efficacy. *Arzneim Forsch (Drug Res)* 1983;33:985-8.
92. Rohdewald P, et al. Dosis-dependencia de la acción analgésica de metamizol. *Anesthesist* 1988;37:150-5.
93. Rosenkranz B, et al. Metamizole-furosemide interaction study. *Clin Pharmacol Ther* 1990;202[abstract P-III-92].
94. Roujeau JC, et al. Drug etiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, first results from an international case-control study. *N Engl J Med* 1995;333:1600-9.
95. Rupp S, et al. Einfluss von Metamizol auf magenentleerung und dunndarmtransit bei der ratte. *Arzneim Forsch* 1987;37:1051-3.
96. Scharli AF. Pharmacokinetics and therapeutic study with nimesulide suppositories in children with postoperative pain and inflammation. *U Int Med Res* 1990;18:315-21.
97. Schmieder G. Observer-blind study with Metamizole versus Tramadol and Butylscopolamine in acute biliary colic pain. *Arzneim Forsch (Drug Res)* 1993;43(1):11.
98. Scholz J, et al. Pharmacological and toxicological evaluation of Novalgin. Hoechst A.G. Internal Report 1986;10.
99. Schöpf E. Pemphigus vulgaris bullöses Phemphigoid, generalized bullous fixed drug eruption. Erythema exsudativum multiforme majus. Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch-epidermale Nekrolyse. *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie* 1994;89-95.
100. Schroth HJ, et al. Wirkung von metamizol auf die harnwegsmotilität. *Fortschr Med* 1986;104:378-82.
101. Torres LM, et al. Efficacy and safety of dipyrrone versus Tramadol in the management of pain after hysterectomy: a randomized, double-blind, multicenter study. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2001;26(2):118-24.
102. Tortorici V, et al. Putative role of medullary off- and on-cells in the antinociception produced by dipyrrone (metamizol) administered systemically or microinjected into PAG. *Pain* 1994;57:197-205.
103. Tulunay FC, et al. Comparison of Ketorolac with Metamizol in postoperative pain. 10th World Congress of Anesthesiologists. 1992:267[abstracts].
104. Uzeta-Martínez A. Valoración de la actividad analgésica antiinflamatoria en el postoperatorio de cirugía maxilofacial. *Invest Med Int* 1986;13(1):83-91.
105. Van der Klaw MM, et al. A population based case-cohort study of drug-induced anaphylaxis. *Brit J Clin Pharmacol* 1993;35:400-8.
106. Vara-Thorbeck R, et al. Thorakale Epiduralanalgesie (TEA) mit Morphin als Alternative zur allgemeinen Analgetikagabe bei thorakotomierten Patienten. *Zentr BI Chir* 1987;112:170-4.
107. Visag-Salas JD, et al. Demostración de la eficacia antipirética de ibuprofeno en pediatría. Comparación con dipirone. *Invest Med Inter* 1986;12:337-41.
108. Volz M, et al. Kinetics and metabolism of pyrazolones (propyphenazone, aminopyrine and dipyrrone). *Br J Clin Pharmacol* 1980;10:299-308.
109. Vrohovac B. Antiinflammatory analgesics and drugs used in gout. En: Dukes MNG (ed). *Meyler's Side Effects of Drugs*. 10th ed. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV 1984:151-82.
110. Weinberger I, et al. Inhibition of ADP-induced platelet aggregation by dipyrrone in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Hemostas* 1979;43: 752-6.
111. Weiss R, et al. Vergleichende untersuchungen zur frage der absorption un metabolisierung des pyrazolon derivatives Metamizol nach orales und intramuskulärer gabe beim menschen. *Arzneim Frosch (Drug Res)* 1974;24:345-8.
112. Zylber-Katz E, et al. Plasma protein binding of dipyrrone metabolites in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;29:67-71.
113. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study: Risk of agranulocytosis and aplastic anemia. *JAMA* 1986;256:1749-57.