

Open Acces



Comitè d'Al·lèrgia a
Fàrmacs de la SCAIC
2020-2024

**Adreça per a
correspondència:**
Maria Teresa Dordal

Adreça electrònica:
teresadordal@gmail.com

DESMUNTANT MITES: EL METAMIZOL NO ÉS UN ANTIINFLAMATORI

María José Paniagua, Manuel Gómez, Silvia Irene Corrales, Cinthia de la Cruz, Olga Estesó, Diana Garnica, Nora Hernández, Jaume Martí, Gustavo Molina, Mariona Pascal, Maria Rueda, Blanca Andrés, Victoria Cardona, Paula Ribó i Maria Teresa Dordal

RESUM

El metamizol (o dipirona) és un fàrmac que s'utilitza molt sovint per tractar el dolor agut d'intensitat moderada o greu, de tipus còlic o d'origen tumoral. També s'utilitza en els casos de febre alta que no respon a altres mesures.

El metamizol pertany al grup dels analgèsics no opioides però, a la vegada, també se'l classifica com un antiinflamatori no esteroïdal (AINE) derivat de les pirazolones.

El fet que la filiació del metamizol no estigui clarament definida fa que molts professionals sanitaris el considerin només un analgèsic i no un AINE i que per això l'administrin a pacients que presenten reaccions d'hipersensibilitat encreuada per AINEs. En aquests pacients l'administració de metamizol pot provocar una exacerbació d'un asma i/o rinitis subjacents, una urticària aguda o una exacerbació/reactivació d'una urticària crònica espontània subjacent.

RESUMEN

El metamizol (o dipirona) es un fármaco que se utiliza con frecuencia para tratar el dolor agudo moderado o intenso, de tipo cólico o de origen tumoral. También se utiliza en los casos de fiebre alta que no responde a otras medidas.

El metamizol pertenece al grupo de los analgésicos no opioides pero, a la vez, también se clasifica como un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) derivado de las pirazolonas.

El hecho de que la filiación del metamizol no esté claramente definida hace que muchos profesionales sanitarios lo consideren sólo un analgésico y no un AINE y que por eso lo administren en pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad cruzada con AINEs. En estos pacientes la administración de metamizol puede provocar exacerbación del asma y/o rinitis subyacente, urticaria aguda o exacerbación/reactivación de la urticaria crónica espontánea subyacente.

ABSTRACT

Metamizole (or dipyrone) is a drug often used to treat moderate or severe acute, colic or cancer pain. It is also used in cases of high fever that does not respond to other measures.

Metamizole belongs to the group of non-opioid analgesics, but, at the same time, it is also classified as a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) derived from pyrazolones.

The fact that the filiation of metamizole is not clearly defined explains that many health professionals consider it only as an analgesic and not as a NSAID and therefore physicians administer it to patients who have cross-hypersensitivity reactions to NSAIDs. In these patients, metamizole administration may result in an exacerbation of the underlying asthma and / or rhinitis, acute urticaria, or an exacerbation / reactivation of the underlying spontaneous chronic urticaria.

DESCRIPCIÓ DEL MITE

El metamizol no és un AINE i, per tant, es pot utilitzar com a analgèsic en pacients que han patit una reacció amb AINEs.

INTRODUCCIÓ DEL MITE

Els AINEs són els medicaments més utilitzats per tractar el dolor i la inflamació i són, juntament amb els betalactàmics, els principals desencadenants de reaccions d'al·lèrgia per fàrmacs¹.

L'última classificació de les reaccions d'hipersensibilitat a AINEs de l'Acadèmia Europea d'Al·lèrgia i Immunologia Clínica (EAACI)¹ diferencia entre reaccions d'hipersensibilitat encreuada i reaccions d'hipersensibilitat selectiva. En les reaccions d'hipersensibilitat encreuada els pacients desenvolupen múltiples episodis amb AINEs no relacionats químicament mitjançant un mecanisme farmacològic vinculat a la inhibició de la ciclooxigenasa (COX)-1. En les reaccions d'hipersensibilitat selectiva els pacients reaccionen a un o més

Taula 1. Classificació de les Reaccions d'Hipersensibilitat als AINEs. Modificada de Blanca-López et al¹²

	Tipus de reacció	Manifestacions clíniques	Temps de reacció	Malaltia subjacent	Mecanisme
Reaccions d'Hipersensibilitat encreuada	Malaltia respiratòria exacerbada per AINEs (MREA)	Broncospasme, dispnea i/o obstrucció nasal/rinorrea	Aguda (immediata fins a varies hores després de l'exposició)	Asma	Inhibició de la COX-1
				Rinosinusitis	
	Malaltia cutània exacerbada per AINEs	Favasses i/o angioedema		Urticària crònica	Inhibició de la COX-1
	Urticària/angioedema induïda per AINEs	Favasses i/o angioedema		NO	Desconegut, possiblement per Inhibició de la COX-1
Reaccions d'Hipersensibilitat selectiva	Urticària/angioedema/anafilaxi induïdes per un únic AINE	Favasses/angioedema/anafilaxi	Retardada (>24h després de l'exposició)	NO	Dependent d'IgE
		Exantema maculopapular			
		Erupció fixa medicamentosa			
	Reaccions retardades induïdes per un únic AINE	Pustulosi exantemàtica aguda generalitzada		NO	Dependent de cèl·lules T
		Síndrome d'Stevens-Johnson			
		Necròlisi epidèrmica tòxica			
		DRESS			

AINEs del mateix grup mitjançant un mecanisme immunitari específic dependent d'IgE o de cèl·lules T, és a dir, per un mecanisme pròpiament al·lèrgic (taula 1).

En les reaccions d'hipersensibilitat encreuada estan descrits tres fenotips:

- La malaltia respiratòria exacerbada per AINEs (MREA, anti-gament anomenada Tríada ASA).
- La malaltia cutània exacerbada per AINEs.
- La urticària/angioedema induïda per AINEs.

Les reaccions d'hipersensibilitat encreuada són les més freqüents en tots els grups d'edat, amb un gran impacte a la qualitat de vida del pacient perquè hi estan implicats diferents grups químics, la qual cosa disminueix significativament les alternatives terapèutiques.

En les reaccions d'hipersensibilitat selectiva estan descrits dos fenotips:

- La urticària/angioedema/anafilaxi induïdes per un únic AINE.
- Les reaccions retardades induïdes per un únic AINE: exantema maculopapular, erupció fixa medicamentosa, pustulosi exantemàtica aguda generalitzada, Síndrome

d'Stevens-Johnson, necròlisi epidèrmica tòxica o reacció amb eosinofília i símptomes sistèmics (DRESS).

En aquests casos els pacients poden tolerar AINEs d'altres grups químics sense problemes i, per tant, no hi ha tanta limitació a l'hora d'indicar un tractament antiinflamatori. A la taula 2 s'indiquen diferents famílies d'AINEs segons la seva estructura química.

El metamizol és un desencadenant important de reaccions d'hipersensibilitat encreuada i selectiva i ha estat retirat del mercat a EEUU, Austràlia i Regne Unit pel risc d'agranulocitosi, però encara està disponible i és molt utilitzat en països d'Europa, Amèrica Central i del Sud i Àsia. La popularitat del metamizol probablement és deguda a la seva baixa toxicitat renal, hepàtica i gastrointestinal en comparació amb altres AINEs².

Aspectes farmacològics del metamizol³

El metamizol és una pirazolona amb efectes analgèsics (tant a nivell perifèric com central), antipirètics, espasmolítics i amb una potència antiinflamatòria menor que altres AINEs. Presenta una baixa unió a proteïnes (aproximadament del 54%) i travessa la barrera hematoencefàlica amb facilitat.

Taula 2. Classificació dels AINEs segons la seva estructura química. Modificada de Gaig P et al¹³

Acetilsalicilats	Àcid acetilsalicílic, acetilsalicilat de lisina.
Indolacètics	Indometacina, sulindac, tolmetina, benzidamina.
Arilacètics	Ketorolac, diclofenac, aceclofenac.
Arilpropionics	Ibuprofèn, ketoprofèn, dexketoprofèn, naproxèn, enoprofèn, mabuprofèn, piketoprofèn.
Oxicams	Meloxicam, piroxicam, tenoxicam, lornoxicam.
Pirazolones	Dipirona (metamizol), propifenazona, fenilbutazona.
Fenamats	Àcid meclofenàmic, àcid mefenàmic, àcid niflúmic, isonixina, etofenamat.
Para-aminofenols	Paracetamol (acetaminofen)*
Coxibs	Celecoxib, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib.
Varis	Nabumetona.

* Els pacients amb hipersensibilitat no immune a AINEs poden reaccionar amb paracetamol de manera dosi-dependent (per exemple, reaccionar amb 1g de paracetamol i tolerar 500 mg).

És un profàrmac que s'hidrolitza ràpidament per un mecanisme no enzimàtic per formar 4-metilaminoantipirina (4-MAA), el seu principal metabòlit actiu. El 4-MAA té un 85% de biodisponibilitat després de l'administració oral, un 87% després de l'administració intramuscular i un 54% després de l'administració rectal. L'efecte analgèsic màxim apareix als 20-45 minuts de l'administració endovenosa i als 30-60 minuts de l'administració per via oral. La seva excreció és predominantment renal.

La seva acció analgèsica perifèrica i l'efecte espasmolític s'assoleix principalment per la via de l'òxid nítric-guanosina monofosfat (NO-GMP) i els canals de potassi.

A nivell central el metamizol actua sobre la substància grisa periaqueductal, activant les vies inhibidores del dolor: inhibeix la síntesi de prostaglandines (PG) en inhibir la COX-3, però també activa sistemes opioidèrgics i actua sobre la via endocanabinoide, el que comporta un efecte analgèsic independent de l'acció antiinflamatòria.

Quant a l'efecte antipirètic, actua bloquejant tant la via dependent de les PG com la via independent.

El seu feble efecte antiinflamatori està associat a la seva acció perifèrica, que inhibeix de manera reversible dues isoformes de la ciclooxigenasa (COX-1 i COX-2). Aquest efecte, encara que dèbil, és la raó per la qual pacients amb reaccions d'hipersensibilitat encreuada per AINEs poden reaccionar amb metamizol. I, d'altra banda, el desconeixement d'aquest dèbil efecte antiinflamatori és el que dona peu al mite de que seria un fàrmac segur en aquests pacients.

EVIDÈNCIA CIENTÍFICA

a) A favor del mite:

Carrillo-Torres et al³ realitzen una revisió exhaustiva de les característiques del metamizol i dels estudis que han dissonat els efectes analgèsics del metamizol de l'acció sobre les PG. Conclouen que el metamizol ha de classificar-se com un analgèsic no opioide i no com un AINE perquè no té gaire acció sobre les PG perifèriques a no ser que s'administri a una concentració superior a 4g/dosis i perquè el seu efecte analgèsic perifèric i central es produeix per un mecanisme d'acció diferent al dels AINEs. *Carrillo* també recorda que l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris inclou el metamizol en el grup de medicaments coneguts com "altres analgèsics i antipirètics" diferents als AINEs⁴.

Els estudis com el de *Malvar et al⁵* sobre l'efecte antipirètic del metamizol també demostren un mecanisme d'acció diferent al dels AINEs.

b) En contra del mite:

Les guies de classificació i maneig de les reaccions d'hipersensibilitat als AINEs^{6,7} i les revisions sobre la farmacologia clínica dels AINEs consideren el metamizol com un AINE del grup de les pirazolones⁸.

El 2002 *Karakaya et al⁹* publica la primera sèrie de pacients amb sospita del que ell anomena "intolerància al metamizol". Inclou 264 pacients amb reaccions per metamizol i els classifica en dos grups: pacients amb asma i pacients sense asma. Observa que els pacients que presenten broncospasme amb metamizol tenen amb més freqüència asma i reactivitat

Taula 3. Classificació dels AINEs en funció del seu grau d'inhibició de la COX-1 i la COX-2. Modificada de Gaig P et al¹³

Inhibició preferiblement de la COX-1	Inhibició preferiblement de la COX-2 (no selectius)	Inhibició selectiva de la COX-2
Àcid acetilsalicílic, diclofenac, dextetoprofèn, ibuprofèn, naproxèn, ketoprofèn, indometacina, ketorolac, àcid mefenàmic, piroxicam.	Meloxicam, nabumetona.	Celecoxib, etoricoxib, parecoxib

encreuada amb l'àcid acetilsalicílic (AAS), que els pacients que presenten urticària amb metamizol.

Des de llavors són molts els estudis que demostren que el metamizol pot induir reaccions d'hipersensibilitat encreuada per AINEs i que per tant es comporta com un AINE. En algunes ocasions aquesta reactivitat encreuada es demostra per història clínica: el pacient ja ha tingut reaccions similars amb altres AINEs. En altres ocasions el pacient desconeix la tolerància d'altres AINEs i cal realitzar una prova d'exposició oral controlada a AAS (que és un potent inhibidor de la COX-1); si presenta reacció es confirma la reacció d'hipersensibilitat encreuada i si tolera l'AAS es confirma la reacció d'hipersensibilitat selectiva.

Trautmann i Stoevesandt² avaluen 239 pacients amb reaccions d'hipersensibilitat per metamizol consistents en: 31,4% anafilaxi, 28,9% reaccions d'hipersensibilitat retardades i el 40% reaccions similars amb un o més AINEs, inclosos l'AAS, ibuprofèn o diclofenac, és a dir, el 40% dels pacients amb reaccions per metamizol presenten reaccions d'hipersensibilitat encreuada per AINEs.

Blanca-López et al¹⁰ estudien 922 pacients que han reaccionat a metamizol. Realitzen prova d'exposició oral a AAS i troben que el 73,5% presenten reaccions d'hipersensibilitat encreuada per AINEs i el 14,8% reaccions d'hipersensibilitat selectiva a metamizol (el 11,7% restant no van realitzar la prova d'exposició a AAS per embaràs, comorbiditats cardiorespiratòries, anafilaxi o reaccions retardades greus).

POSICIONAMENT

El metamizol és un AINE del grup de les pirazolones que actua inhibint la COX-1 i la COX-2 i, per això, els pacients diagnosticats de reaccions d'hipersensibilitat encreuada per AINEs l'han d'evitar.

El metamizol també té unes accions farmacològiques diferents als AINEs que expliquen el seu efecte analgèsic, anti-pirètic i espasmolític.

Els pacients que han patit una reacció per metamizol han de ser estudiats per un especialista en al·lèrgologia. L'estudi al·lèrgològic no només permet confirmar o descartar la

hipersensibilitat al metamizol sinó també proporcionar unes recomanacions clares.

En cas de reaccions d'hipersensibilitat selectiva per metamizol es recomanarà evitar el metamizol i els AINEs del grup de les pirazolones. En cas de reaccions d'hipersensibilitat encreuada per AINEs es recomanarà evitar-los tots i es buscarà una alternativa terapèutica segura mitjançant la realització de proves d'exposició controlades a paracetamol, meloxicam i/o inhibidors selectius de la COX-2¹¹ (taula 3).

BIBLIOGRAFIA

1. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 2011; **66**: 818-29.
2. Trautmann A, Brockow K, Stoevesandt J. Metamizole-induced reactions as a paradigm of drug hypersensitivity: Non-allergic reactions, anaphylaxis, and delayed-type allergy. *Clin Exp Allergy* 2020; **50**: 1103-06.
3. Carrillo-Torres O, Molina-García R, Rascón-Martínez DM, Díaz-Mendoza A. Respondiendo a la interrogante: ¿el metamizol es o no un antiinflamatorio no esteroideo? *Revista Mexicana de Anestesiología* 2019; **42**: 98-103.
4. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2014/10/28/78380.pdf>.
5. Malvar DC, Soares DM, Fabrício A, Kanashiro A, Machado RR, Figueiredo MJ, et al. The antipyretic effect of dipyron is unrelated to inhibition of PGE2 synthesis in the hypothalamus. *British Journal of Pharmacology* 2011; **162**: 1401-09.
6. Doña I, Pérez-Sánchez N, Equiluz-Gracia I, Cano-Muñoz R, Bartra J, Torres MJ, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2020; **75**(3): 561-75.
7. Blanca-Lopez N, Soriano V, Garcia-Martin E, Canto G, Blanca M. NSAID-induced reactions: classification, prevalence, impact, and management strategies. *Journal of Asthma and Allergy* 2019; **12**: 217-33.

8. Bacch S, Palumbo P, Sponta A, Coppolin MF. Clinical Pharmacology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry, 2012; **11**: 52-64.
9. Karakaya G, Kalyoncu AF. Metamizole intolerance and bronchial asthma. *Allergol et Immunopathol* 2002; **30(5)**: 267-72.
10. Blanca-López N, Pérez-Sánchez N, Agúndez JA, García-Martin E, Torres MJ, Cornejo-García JA, et al. Allergic Reactions to Metamizole: Immediate and Delayed Responses. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; **169**:223-30.
11. Blanca-Lopez N, Pérez-Alzate D, Canto G, Blanca M. Practical approach to the treatment of NSAID hypersensitivity. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; **13(11)**:1017-27.
12. Blanca-López N, Cornejo-García JA, Plaza-Serón MC, Doña I, et al. Hypersensitivity to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Children and Adolescents: Cross-Intolerance Reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; **25(4)**: 259-69.
13. Gaig P, Corominas M, Guspi R, García-Ortega P et al. Antiinflamatoris no esteroidals. Protocols d'estudi d'al·lèrgia a fàrmacs 2011. Comitè d'Al·lèrgia a Fàrmacs. Societat Catalana d'Al·lèrgia i Immunologia Clínica.

Com citar l'article: Paniagua MJ, Gómez M, Corrales SI, De la Cruz C, Esteso O, Garnica D, Hernández N, Martí J, Molina G, Pascal M, Rueda M, Andrés B, Cardona V, Ribó P, Dordal MT. Desmuntant mites: el metamizol no és un antiinflamatori. *But At Prim Cat* 2022;40:6.