

Caso Clínico

Metamizol tópico como analgésico fuera de indicación para el tratamiento de lesiones dolorosas causadas por arterioloesclerosis. Caso clínico

Metamizol tópico como analgésico fuera de indicación para el tratamiento de lesiones dolorosas causadas por arterioloesclerosis. Caso clínico

REMEDIOS NIETO CARRILERO¹, MARÍA DOLORES BALLESTEROS ORTEGA², ESTHER DOMINGO CHIVA³, MANUEL GERÓNIMO PARDO^{4*}

¹UNIDAD FUNCIONAL DE HERIDAS

²SERVICIO DE CIRUGÍA VASCULAR Y ANGIOLOGÍA

³SERVICIO DE FARMACIA HOSPITALARIA

⁴SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA, REANIMACIÓN Y TERAPÉUTICA DEL DOLOR

GERENCIA DE ATENCIÓN INTEGRADA DE ALBACETE.

*Autora para correspondencia: mgeronimop@sescam.jccm.es

Recibido: 1 de marzo de 2023 – Aceptado: 29 de mayo de 2023

Resumen

Las heridas asociadas a arterioloesclerosis causan dolor de difícil tratamiento, en parte porque las opciones analgésicas tópicas son escasas. Existen experiencias preclínicas que muestran que el metamizol tópico ejerce efecto analgésico, además de que su efecto como relajante de la musculatura lisa produce dilatación de los vasos sanguíneos cuando es aplicado directamente sobre ellos. Por tanto, podría ser una nueva alternativa analgésica para tratar heridas isquémicas dolorosas asociadas a arterioloesclerosis, como ejemplifica el siguiente caso clínico.

Presentamos el caso de un paciente de 61 años con antecedentes de linfedema crónico y artrogriposis, derivado a la Unidad Funcional de Heridas por una herida dolorosa (5 puntos EPN) en la pierna izquierda, de 6 x 4 cm y 14 meses de evolución, asociada a arterioloesclerosis. El paciente aceptó por escrito ser tratado con metamizol tópico como tratamiento analgésico fuera de indicación, previa tramitación del Servicio de Farmacia y aprobación de la Dirección Médica del hospital.

La estrategia analgésica tópica consistió en la irrigación de 2 mL de metamizol tópico sobre un apósito de alginato cálcico colocado en la herida, previa protección de los bordes perilesionales con óxido de zinc, seguido de vendaje.

Tras la aplicación del metamizol, el dolor cedió en 5 minutos y la analgesia persistió hasta la siguiente cura (48 horas después). Como efectos adversos, el paciente refirió prurito perilesional leve y transitorio. Además, tras la retirada de los apósitos se objetivó exudado sanguinolento. Tras 50 días de tratamiento, éste se interrumpió por sospecha clínica de sobreinfección. Tras 40 días, se retomó el tratamiento con metamizol, con mismo perfil analgésico, hasta obtener la curación completa de la herida 60 días después.

Como conclusión, esta experiencia pionera sugiere que la aplicación de metamizol tópico puede ser una nueva opción analgésica en heridas dolorosas asociadas a arterioloesclerosis.

Palabras claves: Metamizol – Uso tópico – Arterioloesclerosis – Caso clínico.

Abstract

Topical metamizole as an off-label analgesic to treat painful ulcers secondary to arterioloesclerosis. Case report.

Arterioloesclerosis related ulcers are painful in nature. Such a pain is usually difficult to treat, mostly because there are few topical analgesic drugs available. Metamizole has shown to exhibit an analgesic effect when topically applied; also, vasodilation secondary to smooth muscles relaxation after topical metamizole has been reported. Thus, topical metamizole could represent

a valid new option to treat painful arteriosclerosis related ulcers, as exemplified by the following case report.

A 61-year old male patient with chronic lymphedema and arthrogyrosis visited our Wound Unit because of a painful ulcer (5 points NRS) in his left leg, 6x4 cm in size, 14 months in length, which was caused by arteriosclerosis. Off-label analgesic treatment with topical metamizole solicitude was processed by the Hospital Pharmacy Department and accepted by both the patient and the Hospital Head Management.

The treatment simply consisted in protecting the wound edges with zinc oxide prior to irrigating 2 mL of metamizole on a calcium alginate dressing covering the wound, followed by a protective bandage.

After that, pain fully ceased in less than 5 minutes and lasted until the next visit 48 h later. Mild and transient periulcerous itching was the only immediate unwanted effect; additionally, a hemorrhagic exudate was found after removing the dressings. After 50 days the treatment was stopped due to a suspicion of infective complication. The treatment was restarted after 40 days, yielding the same analgesic profile until the ulcer become complete healed 60 further days later.

To conclude, this pioneer report suggests that topical metamizole could become a new analgesic option to treat painful ulcers caused by arteriosclerosis.

Keywords: Metamizole – Topical use – Arteriosclerosis – Case report.

INTRODUCCIÓN

La arteriosclerosis es una patología prevalente, englobada dentro del espectro de las heridas de etiología vascular, para la que no hay un tratamiento etiológico⁽¹⁾. Las estrategias terapéuticas pasan por el control de las complicaciones y, considerando que la etiología de la herida es isquémica, el dolor intenso suele ser la complicación más frecuente. Frecuentemente los pacientes son añosos, frágiles, y polimedicados, por lo que están más expuestos a sufrir efectos secundarios de los analgésicos sistémicos y son más propensos a sufrir interacciones medicamentosas. El empleo de analgésicos tópicos podría minimizar estos problemas⁽²⁾. Idealmente, un analgésico tópico debería tener propiedades vasodilatadoras para favorecer la llegada de flujo sanguíneo a la herida.

Existen numerosas experiencias clínicas que sustentan el empleo de sevoflurano tópico como analgésico en heridas crónicas con dolor refractario⁽³⁾, incluidas heridas asociadas a la arteriosclerosis⁽⁴⁾. Sin embargo, un factor limitante del empleo de sevoflurano tópico es que se trata de un fármaco anestésico de uso restringido hospitalario, lo cual reduce su aplicabilidad a nivel poblacional. Estas limitaciones quedarían contrarrestadas si se dispusiese de un fármaco cuyo empleo no estuviese restringido.

El metamizol es un analgésico barato y ampliamente empleado por vía sistémica. Existen experiencias preclínicas que muestran que la aplicación tópica de metamizol ejerce efectos beneficiosos como vasodilatador⁽⁵⁻⁷⁾ y como analgésico tópico^(8,9). Así, se sugiere que la aplicación de metamizol tópico sobre el lecho de las heridas crónicas dolorosas puede tener capacidad analgésica local y, además, puede dilatar los vasos sanguíneos inflamados presentes en el lecho de las heridas y favorecer el flujo de sangre, lo que redundaría

en mejoría del dolor de etiología isquémica e, idealmente, también favorecería la cicatrización de la herida. Por tanto, podría ser una eficaz alternativa ambulatoria al sevoflurano tópico para el tratamiento analgésico de heridas dolorosas causadas por arteriosclerosis, como ejemplifica el siguiente caso clínico.

CASO CLÍNICO

Antecedentes

Paciente varón de 61 años con antecedentes personales de alergia a la plata, hipertensión arterial, y síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Ambas extremidades inferiores presentaban hipotrofia por artrogriposis, debido a enfermedad reumática en la infancia, linfedema crónico, y estigmas de síndrome posttrombótico tras una trombosis venosa profunda bilateral. En la pierna derecha sufrió un cuadro de celulitis, por el que requirió ingreso hospitalario.

Hacia siete meses que sufrió un traumatismo de baja intensidad en la cara posterior del tobillo izquierdo, que causó una herida abierta desde entonces, a pesar del tratamiento instaurado en su centro de salud (curas cada 48 h con apósitos de hidrofibra de hidrocoloide con plata). Un mes antes, el paciente recibió un ciclo antibiótico empírico de cefditoreno por sospecha de sobreinfección, y fue remitido a la Unidad Funcional de Heridas (UFH) de nuestro hospital para valoración y tratamiento de la misma. En el cultivo tomado en atención primaria se aisló posteriormente un *S.aureus* resistente a metilicina y una *P.aeruginosa*.

Estado basal

En la primera visita en la UFH se apreció una herida en la cara posterolateral de la pierna izquierda de unos 6 x 4 cm, con exudado amarillo verdoso sugestivo de infección, y tejido

Caso Clínico

Metamizol tópico como analgésico fuera de indicación para el tratamiento de lesiones dolorosas causadas por arteriolosclerosis. Caso clínico



Imagen 1. Aspecto de la herida en la primera visita a la Unidad Funcional de Heridas.

de granulación parduzco en el lecho. Los bordes estaban engrosados, con piel perilesional eritematosa y con signos de celulitis (**Imagen 1**). El dolor de la herida era continuado e intenso (7-8 puntos en la Escala de puntuación Numérica – EPN) a pesar del tratamiento con analgésicos sistémicos habituales (paracetamol o ibuprofeno cada 6 horas).

El paciente no colaboró en la exploración de la herida a causa del dolor, y tampoco se pudo realizar el índice tobillo/brazo debido a la deformidad de la pierna. Atendiendo a criterios clínicos y a los antecedentes, la cirujana vascular asociada a la UFH estableció un diagnóstico de úlcera vasculítica sobreinfectada, en concreto úlcera por arterioesclerosis. Se remitieron muestras para cultivo microbiológico.

Para realizar la limpieza y desbridamiento de la herida se aplicó sevoflurano tópico como analgésico y antimicrobiano. Éste resultó ineficaz para controlar el dolor, debido al efecto barrera que ejercía la fibrina que cubría el lecho. La aplicación durante 30 minutos de crema EMLA produjo un efecto analgésico moderado (4-5 puntos EPN) que permitió realizar el desbridamiento de la herida.

Tras esto, se aplicó un apósito de cadexómero yodado en el lecho y óxido de zinc sobre la piel perilesional, un apósito de alginato cubriendo la lesión, y un vendaje con venda extensible para sujeción de apósitos, y vendaje de contención. Se recomendó seguir este protocolo cada 48 h en su centro de salud. Además, en espera del resultado del cultivo tomado en



Imagen 2. Aspecto de la herida antes de iniciar el primer ciclo de metamizol tópico.

la consulta, se inició un ciclo antibiótico consistente en cotrimoxazol y ciprofloxacino, guiados por el antibiograma del cultivo anterior.

Primer ciclo de metamizol tópico

A la semana fue revisado en la UFH. En los cultivos se aislaron de nuevo un *S.aureus* resistente a meticilina y una *P.aeruginosa* sensibles al tratamiento prescrito, y clínicamente la celulitis había evolucionado favorablemente. En cuanto a la herida, presentaba mejor aspecto (**Imagen 2**), pero el dolor continuado persistía en torno a 5 puntos y aumentaba a 7-8 puntos al limpiar la herida con gasa húmeda. En esta ocasión el paciente fue informado de la posibilidad de comenzar tratamiento con metamizol tópico como analgésico y vasodilatador, lo cual aceptó por escrito. Esta alternativa fue tramitada por el Servicio de Farmacia Hospitalaria, y aprobada por la Dirección Médica del hospital como medicamento fuera de indicación.

Tras la higiene de la herida con gasa húmeda, la cura consistió en la protección de la piel perilesional con óxido de zinc al 20%, la aplicación en la herida de un fomento de polihexanida betaína durante 15 minutos, seguido de la aplicación de un apósito de hidrofibra de hidrocoloide que fue impregnado con 2 mL de metamizol (Metamizol Normon®. Laboratorios Normon, S.A.), y vendaje de contención. La intensidad del dolor comenzó a disminuir a los cinco minutos, hasta ceder por completo antes del alta de la consulta.

En la revisión realizada 2 días después, el paciente estaba muy satisfecho con el resultado, pues había retomado su vida social. El dolor seguía ausente a pesar de haber reducido al mínimo el consumo de analgésicos sistémicos. Como único efecto no deseado refirió haber experimentado prurito perilesional de unos 30 minutos de duración y de intensidad leve tras abandonar la consulta. La limpieza con gasa del exudado

produjo un dolor de menor intensidad que en la limpieza anterior (5-6 puntos), y el paciente volvió a marcharse de la consulta sin dolor.

En la revisión efectuada dos días después, la situación era igual en cuanto a analgesia y prurito perilesional. El lecho de la herida estaba más limpio y con buena coloración, pero los bordes de la herida estaban algo macerados. Esto se atribuyó a que el exudado sobrepasaba la capacidad de absorción del apósito de hidrofibra, y se sustituyó por alginato. A partir de aquí se le dio instrucciones a su referente de atención primaria de cómo realizar las curas con metamizol.

Interrupción del tratamiento con metamizol tópico

La primera revisión se realizó a los 34 días. La herida había reducido su tamaño a la mitad, pero presentaba exudado sugestivo de proceso infeccioso (**Imagen 3**), y el dolor volvía a ser intenso (7 puntos), a pesar de haber retomado los analgésicos sistémicos. El paciente refirió que en su centro de salud no siguieron las recomendaciones facilitadas sobre empleo de metamizol tópico.

En esta ocasión, fue tratado de nuevo con antibioterapia sistémica y apósitos de cadexómero yodado, y se decidió no reiniciar analgesia con metamizol tópico por precaución. El paciente estaba receloso de volver a su centro de salud y había contratado una cuidadora, quien fue instruida en la realización de curas.



Imagen 3. Aspecto de la herida sobreinfectada, entre los dos ciclos de metamizol.

Segundo ciclo de metamizol tópico

En una nueva revisión realizada 50 días después, con el proceso infeccioso solventado, se objetivó que la herida se había reducido al 75% de su tamaño inicial, presentaba tejido de granulación incipiente con islotes, y estaba cubierta por exudado amarillento. Los bordes de la herida no estaban engrosados, ni existía eritema perilesional (**Imagen 4**).

El dolor era moderado (5 puntos) a pesar de la analgesia sistémica, y se decidió reiniciar el metamizol tópico, esta vez instruyendo a la cuidadora para realizarlo en domicilio cada 2-3 días. De nuevo el dolor cedió por completo y el efecto analgésico persistía durante todo el intervalo entre curas, por lo que el paciente no precisó más analgésicos sistémicos. En cuanto a seguridad, en cada cura reaparecía el picor leve y transitorio perilesional.

A partir de entonces no surgieron más complicaciones intercurrentes y la herida evolucionó favorablemente hasta lograrse la curación completa dos meses después (**Imagen 5**).

DISCUSIÓN

El dolor ocasionado por las heridas asociadas a arterioesclerosis presenta un componente isquémico y es de difícil tratamiento. No existe consenso sobre cómo tratarlo, especialmente en cuanto a alternativas tópicos⁽¹⁾. En nuestra UFH está protocolizado el empleo de sevoflurano tópico como



Imagen 4. Aspecto de la herida antes de iniciar el segundo y definitivo ciclo de metamizol tópico.

Caso Clínico

Metamizol tópico como analgésico fuera de indicación para el tratamiento de lesiones dolorosas causadas por arteriosclerosis. Caso clínico



Imagen 5. Aspecto de la herida tras la curación de la misma.

analgésico ante heridas con dolor refractario, y la experiencia clínica es muy satisfactoria, tanto en rapidez de acción como en intensidad y duración del efecto analgésico. Aun así, en este paciente la primera aplicación no fue eficaz, probablemente porque la presencia de fibrina y exudado dificultó la difusión del fármaco. Sin embargo, aunque hubiese sido eficaz, se anticiparon posibles dificultades para mantener el tratamiento con sevoflurano de manera ambulatoria en su centro de atención primaria, lo que motivó a buscar alternativas.

El metamizol aparecía teóricamente como una buena opción ya que, como se ha comentado, hay experiencias preclínicas de uso tópico como analgésico^(8,9) y como vasodilatador^(6,7), y su empleo puede verse favorecido por varias características ventajosas. Se trata de un profármaco que se transforma espontáneamente en sus metabolitos activos en presencia de agua⁽¹⁰⁾, por lo que la presencia de exudado en las heridas no supondría un problema. Las presentaciones

comerciales de metamizol contienen metamizol y agua⁽¹¹⁾, de modo que no cabe preocuparse por el posible efecto deletéreo de conservantes sobre la herida. A diferencia del sevoflurano, no se trata de un fármaco restringido al uso hospitalario, y de hecho la administración sistémica de metamizol por vía oral, intravenosa, o intramuscular está ampliamente extendida en nuestro contexto, por lo que se consideró que el personal sanitario sería menos reticente a emplearlo por vía tópica. A todas estas ventajas teóricas hay que añadirle el hecho de que el acervo cultural español incluye el empleo tópico de metamizol para el dolor de muelas⁽¹²⁾, lo que facilita la aceptación de su uso tópico en heridas. En nuestro caso esta fue la situación, pues el paciente entendió los motivos de la propuesta tras ser informado, y aceptó el tratamiento. El empleo de metamizol tópico no está protocolizado en nuestro hospital, por lo que tanto el servicio de Farmacia Hospitalaria como la Dirección Gerencia de nuestro centro autorizaron su empleo fuera de indicación, siguiendo las directrices establecidas⁽¹³⁾.

En cuanto a efectos no deseados, el paciente sufrió picor perilesional leve y transitorio en cada aplicación, lo cual aceptó ya que, como contrapartida, refirió que su calidad de vida mejoró notablemente. También abandonó los analgésicos sistémicos, por lo que no estuvo expuesto a sufrir sus efectos adversos. En cuanto a esto, el efecto adverso más grave y preocupante del empleo de metamizol sistémico es la agranulocitosis⁽¹⁴⁾. La aparición de esta complicación parece estar relacionada con la dosis administrada, por lo que teóricamente la aplicación de 2 mL tópicos cada dos días (unos 800 mg) supone una gran ventaja de reducción de riesgo de desarrollo de agranulocitosis comparado con cualquier pauta diaria por vía sistémica (entre 2 y 8 g).

Para concluir, la aplicación de metamizol tópico ejerció un efecto analgésico que sobrepasó las expectativas iniciales, tanto en intensidad como en duración del efecto, y con un perfil de seguridad muy aceptable. Los autores somos conscientes de la limitación que supone el hecho de tratarse de un solo paciente, pero consideramos que representa una prueba de concepto del potencial reposicionamiento del metamizol de analgésico sistémico a tópico, lo cual obviamente requerirá la realización de estudios específicamente diseñados para tal fin. ●

Bibliografía

- [1] HAFNER J. Calciphylaxis and Martorell hypertensive ischemic leg ulcer: same pattern - one pathophysiology. *Dermatology* 2016;232:523–533
- [2] MERVIS JS, FEDERMAN DG. Pain management in patients with chronic wounds. *Curr Derm Rep* 2018;7:136–146
- [3] GERÓNIMO PARDO M. Sevoflurane: Features and uses in topical application for wound care. En Rajendran R, Preedy VR, Patel VB, y Martin CR. *Treatments, mechanisms, and adverse reactions of anesthetics and analgesics. The neuroscience of pain, anesthetics, and analgesics.* Editor: Academic Press, Elsevier, Oxford, 2022: 165–179
- [4] CONDE MONTERO E, PÉREZ JERÓNIMO L, PERAL VÁZQUEZ A, RECARTE MARÍN L, SANABRIA VILLARPANDO PE, DE LA CUEVA DOBAO P. Early and sequential punch grafting in the spectrum of arteriopathy ulcers in the elderly. *Wounds* 2020;32(8):E38–E41
- [5] ERGÜN H, BAĞDATOĞLU C, UĞUR HC, TEMİZ C, ATTAR A, EGEMEN N, TULUNAY FC. The vasorelaxant effect of dipyrone on an experimental cerebral vasospasm model in rabbits. *Neurol Res* 2000;22:815–818
- [6] KAYA B, ELÇİN IŞILGAN S, SEREL S, ERGÜN H. Metamizole: an effective solution for vasospasm. *J Plast Surg Hand Surg* 2016;50:151–155
- [7] HOENICKA M, GORKI H, TRAEGER K, LIEBOLD A. Selective venous vasodilator properties of the analgesic metamizole (dipyrone) in a human ex vivo model-implications for postoperative pain management. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2017;390:519–526
- [8] REZENDE RM, FRANÇA DS, MENEZES GB, DOS REIS WGP, BAKHLE YS, FRANCISCHI JN. Different mechanisms underlie the analgesic actions of paracetamol and dipyrone in a rat model of inflammatory pain. *Br J Pharmacol* 2008;153:760–768
- [9] GONÇALVES DOS SANTOS G, VIEIRA WF, VENDRAMINI PH, BASSANI DA SILVA B, FERNANDES MAGALHÃES S, HERRERA TAMBELI C, AMILCAR PARADA C. Dipyrone is locally hydrolyzed to 4-methylaminoantipyrine and its antihyperalgesic effect depends on CB2 and kappa-opioid receptors activation. *Eur J Pharmacol* 2020;874:173005
- [10] ERGÜN H, FRATTARELLI DAC, ARANDA JV. Characterization of the role of physicochemical factors on the hydrolysis of dipyrone. *J Pharm Biomed Anal* 2004;35:479–487
- [11] Prospecto: Información para el usuario. Metamizol Normon 0,4 g/ml solución inyectable y para perfusión EFG. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/63430/P_63430.pdf
- [12] DOCTORALIA. <https://www.doctoralia.es/preguntas-respuestas/metamizol-sirve-para-quitar-dolor-de-muelas-o-es-mejor-ibuprofeno>
- [13] BOE. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Disponible en <https://www.boe.es/eli/es/rd/2009/06/19/1015>
- [14] Hoffmann F, Bantel C, Jobski K. Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985–2017. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2020;126:116–125