

Universidad de Buenos Aires
Facultad de medicina
Carrera de especialista en toxicología

Dipirona y agranulocitos

Autor: Marcela Inés Vazquez
Tutora: M.Rosa Gonzalez Negri

Mayo 2011

Indice:

INTRODUCCIÓN

Dipirona: Farmacocinetica

Farmacodinamia

Indicaciones

Indicaciones médicas y medicina basada en la evidencia

interacciones

Contraindicaciones y advertencias

Efectos secundarios

Agranulocitosis

Agranulocitosis y dipirona:

en Suecia

Polonia

Europa, Israel

Cataluña

Alemania

Estados Unidos

México

Brasil

CONCLUSIONES

Apendice

Nombres comerciales

Presentaciones

BIBLIOGRAFÍA

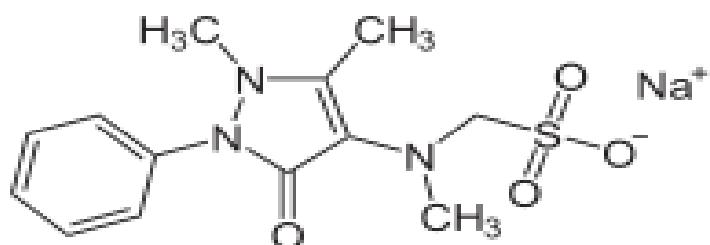
Introducción

El metamizol fue sintetizado por primera vez por la compañía alemana *Hoechst AG* en 1920, y su producción masiva comenzó en 1922. En todo el mundo su adquisición y compra fue libre, sin prescripción médica hasta los años 70, cuando se descubrió que existía riesgo de agranulocitosis. Sigue habiendo controversia con relación a su nivel de riesgo. Algunos médicos no la indican en absoluto por dicha reacción adversa sanguínea, y otros tantos la indican sin tenerla en cuenta. Diferentes autoridades médicas nacionales e internacionales han prohibido el metamizol totalmente o han restringido su uso exclusivamente bajo prescripción médica.

No parece existir discusión en cuanto a que la dipirona incrementa el riesgo de agranulocitosis, la discusión radica en la cuantificación de este y en la valoración de su importancia para la salud pública.

Dipirona.

El **metamizol** o **dipirona** es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo ,no opioide, usado en muchos países como un potente analgésico, antipirético y espasmolítico.Pertenece a la familia de las *pirazolonas*. El principio activo metamizol puede presentarse en forma de **metamizol sódico** o **metamizol magnésico**.



Datos químicos

Fórmula **C₁₃H₁₆N₃O₄SNa**

Peso mol. 311.358 g/mol

Sodio [(2,3-dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenyl-1*H*-pirazol-4-yl) metilamina] metanosulfonato

Farmacocinética

Metabolismo AM404, P Cytochrome P 450, glutation

Vida media 4 horas

Excreción Renal

Consideraciones terapéuticas

Cat. embarazo D

Estado legal Prescripción médica

Vías adm. Oral, Subcutáneo, Endovenoso e Intramuscular

Farmacocinética

El metamizol se absorbe por vía oral, alcanzando una concentración máxima en 1-1,5hs,también se absorbe vía rectal e intramuscular. Luego de la administración oral se observa que la misma se metaboliza en hígado siendo hidrolizada completamente en la molécula activa, 4-N-metilaminoantipirina (MAA).

La biodisponibilidad absoluta de la MAA es de aproximadamente un 90% y, en comparación con la intravenosa, es algo mayor después de la administración oral. La farmacocinética de la MAA no cambia en ningún grado apreciable cuando la dipirona se toma con alimentos. Principalmente la MAA, pero hasta cierto grado la 4-aminoantipirina (AA), contribuyen al efecto clínico. La biodisponibilidad de la AA constituyen aproximadamente el 25% de la MAA. Los metabolitos 4-N-acetilaminoantipirina (AAA) y 4-N-formilaminoantipirina (FAA) no parecen tener efecto clínico. La farmacocinética no lineal se aprecia en todos los metabolitos.

Para el tratamiento a corto plazo, la acumulación de los metabolitos es de escasa relevancia clínica. El porcentaje de unión proteica es de 58% para la MAA, 48% para la AA, 18% para la FAA y 14% para la AAA. Con posterioridad a una dosis intravenosa, la vida media de dipirona en plasma es de aproximadamente 14 minutos. Aproximadamente el 96% de la dosis intravenosa radiomarcada es excretada en la orina y aproximadamente el 6% en las heces. El 85% de los metabolitos de una dosis oral única que fue excretada en la orina han sido identificados, contabilizando un 3% + 1% para la MAA, un 6% + 3% para la AA, un 26% + 8% para la AAA y un 23% + 4% para la FAA. Con posterioridad a una dosis oral única de 1g de dipirona, la depuración renal fue de 5 + 2 ml/min para la MAA, de 38 + 13 ml/min para la AA, de 61 + 8 ml/min para la AAA y de 49 + 5 ml/min para la FAA. Las correspondientes vidas medias en plasma fueron de 2,7 + 0,5 horas para la MAA, de 3,7 + 1,3 horas para la AA, de 9,5 + 1,5 horas para la AAA y de 11,2 + 1,5 horas para la FAA. En los ancianos, la biodisponibilidad aumenta de 2 a 3 veces. En los pacientes con cirrosis hepática, con posterioridad a una dosis oral única la vida media de la MAA y la FAA se aumentan 3 veces (10

horas), mientras que el incremento no fue notable en la AA y la AAA. Los pacientes con función renal deteriorada no han sido estudiados extensamente. Los datos disponibles indican que se reduce la eliminación de algunos metabolitos (AAA y FAA). Los metabolitos activos se detectan en el plasma y en mayor cantidad en la leche materna, aún después de 48 horas de la administración oral de 1 g de metamizol.

Mecanismo de acción

Farmacodinamia

La dipirona o metamizol posee acción analgésica a nivel periférico y central.

Usada como sal magnésica posee efecto positivo sobre el dolor producido por espasmos de órganos huecos.

Experimentalmente, la dipirona o metamizol tiene un efecto antiedematoso escaso pero una analgesia significativa. Se conoce que la dipirona en concentraciones plasmáticas superiores a las analgésicas, inhibe a la ciclooxygenasa, por lo que disminuye la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, los cuales sensibilizan los receptores mecánicos y químicos al dolor.

Esto podría suponer que el mecanismo de acción analgésico de la dipirona se realiza a nivel de los centros nerviosos, o contrarrestando periféricamente la hiperalgesia producida por el AMPcíclico.

Se ha postulado que la dipirona posee un lugar de acción central en la sustancia gris periacueductal por activación de las vías inhibidoras descendentes.

Experimentos realizados indican que la dipirona produce efectos antinociceptivos, por la acción periférica que ejerce sobre vías aferentes poco mielinizadas y por un efecto central dirigido a la médula espinal.

Se administra por vía oral. Se elimina preferentemente por vía urinaria y es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y la barrera hematoplacentaria. Tiene una analgesia mayor que el ácido acetilsalicílico y sin riesgo de lesiones digestivas ya que tiene una buena tolerancia gástrica.

Este fármaco tiene un efecto analgésico techo, es decir que logra un efecto analgésico máximo y éste no aumentará a mayores dosis.

La conservación del fármaco debe ser a temperaturas entre 15 y 30 °C

Se recomiendan las siguientes dosis de dipirona:

Vía parenteral: Adultos y jóvenes a partir de los 15 años: 500 mg – 2,5 g de dipirona por vía IV o IM y como dosis diaria La dipirona endovenosa debe administrarse de forma lenta 1 mL por min.

En niños durante el primer año de vida sólo debe administrarse dipirona vía IM.

Por vía oral, la presentación de la dipirona es en tabletas, gotas y jarabe.

En mayores de 15 años y adultos: 1 a 2 comprimidos de 500 mg cada ocho horas de acuerdo con la edad, severidad y criterio médico.

En lactantes y niños pequeños: La dosis se determina según el peso corporal a 10mg/kg/dia.

La dipirona no debería ser prescrita en lactantes menores de 3 meses o con un peso inferior a 5 kg.

INDICACIONES:

- Analgésico para controlar dolores traumáticos
- Analgesia en post-operatorios
- dolores de origen visceral tipo cólicos
- antipirético, ante cuadros febriles severos o resistentes a otros antipiréticos/medios físicos

Indicaciones médicas y medicina basada en la evidencia:

El dolor del cólico renal es de gran intensidad y requiere un tratamiento inmediato con analgésicos potentes (revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 2). La dipirona es el analgésico no opiáceo de primera línea más popular en muchos países, pero en otros se prohibió (p.ej. EE.UU., Reino Unido) debido a su asociación con discrasias sanguíneas como la agranulocitosis. Dado que la dipirona se utiliza en muchos países (p.ej.

Brasil, España), se necesita determinar cuáles son los beneficios y los riesgos de su utilización para el tratamiento del dolor del cólico renal.

Los objetivos de la revisión fueron evaluar cuantitativamente la eficacia analgésica y los efectos adversos de la dosis única de dipirona en adultos con dolor del cólico renal moderado a grave. La estrategia de búsqueda incluyó los informes publicados se identificaron desde bases de datos electrónicas(MEDLINE, EMBASE, La Cochrane Library, LILACS) y los estudios adicionales se identificaron de las listas de referencias de los informes recuperados. Fecha de la búsqueda más reciente: Enero 2000.

Los criterios de inclusión fueron: publicación completa en revistas; ECA con diseño a doble-ciego; pacientes adultos con dolor del cólico renal de intensidad moderada o grave al inicio del estudio; brazos de tratamiento que incluyeron dipirona (administración por vía oral, intramuscular o intravenosa) y un control; datos de dosis única.

En cuanto a la recopilación y análisis se extrajeron los datos sumados de la intensidad del dolor y del alivio del dolor y se convirtieron en información dicotómica para obtener el número de pacientes con un alivio del dolor de al menos un 50% a los 15 a 30 minutos, una a dos horas y seis horas.

Se calculó la proporción de pacientes con un alivio del dolor de al menos un 50%.

Se recogieron los datos de los efectos adversos de la dosis única.

Once estudios con 1053 pacientes (550 con dipirona) reunieron los criterios de inclusión. Lamentablemente, se encontraron pocos datos para el análisis; la mayoría de los análisis se basó en los resultados de pequeños ensayos simples y la combinación estadística de los resultados no fue apropiada. Se calcularon las estimaciones de eficacia, como el porcentaje de los medias ponderadas de pacientes que lograron un alivio del dolor de al menos un 50% con el rango de valores de los ensayos que contribuyeron al análisis.

Sin embargo, estas estimaciones no fueron sólidas. Los efectos adversos relacionados frecuentemente con la dipirona por vía intravenosa fueron sequedad bucal y somnolencia, y un estudio informó de dolor en el sitio de la inyección.

No se encontró suficiente información disponible para realizar análisis de seguridad.

Los limitados datos disponibles encontrados señalaron que la dosis única de dipirona fue de eficacia similar a otros analgésicos que se utilizaron para el dolor del cólico renal, aunque la dipirona por vía intramuscular fue menos eficaz que el diclofenac en dosis de 75 mg. La combinación de dipirona con agentes antiespasmolíticos no pareció mejorar su eficacia. La dipirona por vía intravenosa fue más eficaz que la dipirona por vía intramuscular. Frecuentemente se informó sobre sequedad bucal y somnolencia con la dipirona por vía intravenosa.

Ninguno de los estudios informó agranulocitosis.

Segunda revisión(Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 2):Determinar la efectividad y la seguridad de la dipirona para la cefalea primaria aguda en adultos y niños.

Estrategia de búsqueda Se hicieron búsquedas en el Registro de Ensayos del Grupo Cochrane de Dolor, Apoyo y Curas Paliativas (Cochrane Pain, Palliative & Supportive Care); Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials); MEDLINE; EMBASE; LILACS y en las listas de referencias de los estudios incluidos.

Como criterios de selección se evaluaron ensayos controlados aleatorios doble ciego de dipirona para el alivio sintomático de la cefalea primaria aguda en adultos y niños. Tres autores revisaron los artículos, extrajeron los datos, evaluaron la calidad del ensayo y analizaron los resultados de forma independiente. Cuando fue apropiado se calcularon los riesgos relativos (RR), las diferencias de riesgo (DR), las diferencias de medias ponderadas (DMP) y los números necesarios a tratar (NNT).

Se incluyeron cuatro ensayos con un total de 636 sujetos adultos. En general, la calidad metodológica fue alta. Un estudio evaluó la dipirona oral e intravenosa para la cefalea tensional episódica (en inglés, ETTH); dos ensayos evaluaron la dipirona intravenosa para la migraña, pero sólo uno de éstos describió resultados relacionados con el dolor. No se identificaron ensayos pediátricos.

El ensayo más grande ($n = 356$) evaluó dos dosis (0,5 g; 1 g) de dipirona oral para la ETTH, que fueron significativamente mejores que el placebo para el alivio del dolor. La dosis de 1 g también fue significativamente mejor que 1 g de ácido acetilsalicílico (ASA). Un ensayo más pequeño ($n = 60$) evaluó 1 g de dipirona intravenosa versus placebo para la ETTH. Los RR fueron estadísticamente significativos y favorecieron a la dipirona en cuanto a los resultados sin dolor y mejoría de la cefalea. Finalmente, un ensayo ($n = 134$) evaluó 1 g de dipirona intravenosa versus placebo en cuanto a los resultados de dolor en pacientes con migraña. Nuevamente los RR fueron estadísticamente significativos y favorecieron a la dipirona en cuanto a los resultados sin dolor y mejoría de la cefalea.

Dos de los cuatro ensayos evaluaron los eventos adversos. No se informaron eventos adversos graves y no se detectaron diferencias significativas en los eventos adversos entre la dipirona y los comparadores (placebo y ASA).

Las conclusiones de los autores fueron que las pruebas de un escaso número de ensayos indican que la dipirona es efectiva para la ETTH y la migraña. En los ensayos incluidos no se observaron eventos adversos graves, pero la agranulocitosis es poco frecuente y probablemente no se observaría en esta muestra relativamente pequeña. En el momento de esta revisión se realiza un estudio para evaluar la incidencia de anemia aplásica y agranulocitosis en América Latina, donde la dipirona tiene un uso amplio. Sus resultados piloto ya se han publicado (Hamerschlak 2005), y es posible que el estudio final (programado para finalizar en agosto de 2006, cuyos resultados se publicarán en algún momento posterior a esa fecha, aún no publicados) resuelva el tema del riesgo real de agranulocitosis en la población latina.

Tercer revisión(Edwards JE, Meseguer F, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ. Dipirona en dosis única para el dolor agudo postoperatorio (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2.) propone evaluar cuantitativamente la eficacia analgésica y los efectos adversos de la dipirona en dosis única en ensayos aleatorios de personas con dolor

postoperatorio de moderado a severo. Comparar la eficacia relativa de la dipirona con otros medicamentos evaluados de la misma forma.

Estrategia de búsqueda: Se identificaron las publicaciones en MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library (número 3, 1999), LILACS, y la Base de Datos de Alivio del Dolor de Oxford (*Oxford Pain Relief Database*). También se identificaron estudios de las listas de referencias de las publicaciones seleccionadas. Fecha de la búsqueda más reciente: diciembre 1999.

Se usaron los siguientes criterios de inclusión: publicación completa en una revista, ensayo clínico, asignación aleatoria de los pacientes a los grupos de tratamiento, diseño doble ciego, pacientes adultos, dolor de intensidad moderada a fuerte al inicio del estudio, administración postoperatoria de los medicamentos en estudio, grupos de tratamiento que incluyan dipirona y placebo o control activo y administración oral, rectal, intramuscular o endovenosa de los medicamentos estudiados. Se obtuvieron los datos totales sobre la intensidad del dolor y el alivio del dolor de 4 a 6 horas y se convirtieron en datos dicotómicos que expresaban el número de pacientes que obtuvieron al menos un 50% de alivio del dolor. Esta fue la información que se empleó para calcular la proporción de pacientes que obtuvo al menos 50% de alivio del dolor durante 4 a 6 horas y el número necesario a tratar (*number-needed-to-treat*) para este resultado.

Resultados principales: Se incluyeron 15 estudios; ocho usaron placebo y siete usaron un control activo (desketoprofeno oral 12.5 mg o 25 mg, ketorolac 10 mg, petidina intramuscular 100 mg o ketorolac 30 mg, tramadol endovenoso 100 mg o suprofeno rectal 300 mg). En cinco ensayos (288 pacientes) la tasa de respuesta media (proporción de pacientes que obtuvo al menos 50% de alivio del dolor) con una dosis única de dipirona oral 500 mg fue 73% (rango 54% a 87%) y con placebo fue 32% (19% a 41%) en el dolor postquirúrgico moderado a intenso durante 4 a 6 horas. En dos estudios (113 pacientes) la tasa de respuesta con la dipirona por vía oral en dosis de 1g fue 69% (61% y 77%) y con placebo fue 20% (11% y 25%). En un estudio (70 pacientes) la tasa de respuesta con dipirona intramuscular 2 g fue 74% y con placebo fue 46%. No se pudo realizar ningún análisis sobre los efectos adversos. Las tasas de respuesta en los ensayos con

controles activos fueron similares a los informados en los ensayos controlados con placebo.

Concluye que la dosis única de dipirona parece tener eficacia similar al ibuprofeno 400 mg y otros analgésicos usados frecuentemente en el tratamiento del dolor postoperatorio de moderado a intenso. Hallando entre los efectos adversos más comunes somnolencia, molestias estomacales y náuseas.

INTERACCIONES:

La dipirona potencia y se potencia con otros pirazolónicos. Potencia también la acción de los anticoagulantes dicumarínicos y a dosis altas los efectos de depresores del sistema nervioso central .Su acción se potencia con el uso del ácido para amino salicílico. Existe una reducción mutua con el uso de barbitúricos y con la fenilbutazona. Puede producir hipotermia severa, al utilizarse junto con fenotiazinas debido a que potencia su efecto antipirético Existe una reducción mutua de acciones con la fenilbutazona y los barbitúricos.

No debe añadirse a soluciones endovenosas de gran volumen correctoras del pH, o para nutrición parenteral.

CONTRAINDICACIONES y advertencias:

- Pacientes con porfiria aguda intermitente
- Hipersensibilidad a las pirazolonas, o pirazolidinas
- Pacientes de quienes se sabe que desarrollan broncospasmo u otras reacciones anafilactoides con analgésicos tales como salicilatos, paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naxopreno
- Anemia aplástica o agranulocitosis de causa tóxico-alérgica

- Deficiencia congénita de la glucosa –6- fosfato deshidrogenasa(riesgo hemólisis)
- Estenosis mecánica del tracto gastrointestinal.
- Colapso circulatorio, no debe administrarse por vía parenteral en pacientes con hipotensión o hemodinámicamente inestables
- Niños menores de 3 meses o 5kg de peso corporal
- Entre 3 y 11 meses no IV
- Hay insuficientes datos en el uso de dipirona durante el embarazo. Sólo se aconseja su uso en el segundo trimestre del embarazo según riesgo beneficio potenciales.
- Evitar la lactancia durante la administración y 48hs siguientes.

EFFECTOS SECUNDARIOS:

- Reacciones alérgicas: erupciones cutáneas. Administrada por vía IV puede producir, en personas predispuestas, shock tóxico alérgico con: sudoración, frío, vértigo, obnubilación, náuseas, palidez cutánea y dificultad respiratoria. Si se administra por esta vía rápidamente puede producir hipotensión, sofoco, rubor, palpitaciones y náusea.
- Efectos respiratorios: disnea, cianosis.
- Efectos hematológicos: agranulocitosis, anemia aplástica.
- Efectos dermatológicos: necrólisis epidérmica tóxica.
- Efectos renales: coloración rojiza en la orina que cede al ser suspendido el tratamiento.
- Riesgo de agranulocitosis: Puede provocar agranulocitosis y anemia aplásica ,aunque el riesgo de anemia es menor que con otros medicamentos equivalentes como los AINEs

La agranulocitosis no es la única reacción seria a la dipirona, ni la más frecuente, como se ha expuesto, el fármaco es un compuesto inmunogénico, el shock anafiláctico se presenta en 1 / 5000 pacientes, también se menciona una

incidencia de shock del tipo vasculitis 10 veces mayor a la aparición de agranulocitosis efectos que pueden conducir a la muerte con mayor frecuencia que la agranulocitosis.

Agranulocitosis

Se desconoce la incidencia de la agranulocitosis de causa medicamentosa. Más aún, es difícil cuantificar el riesgo individual de cada medicamento. Diferentes autores han estimado su incidencia en 7,3 a 9,3 casos/millón de habitantes/año. Sin embargo, se destaca la falta de uniformidad en los criterios diagnósticos utilizados (definición de caso) y la amplia variabilidad geográfica en la incidencia de esta reacción documentada en el estudio Boston.

La definición de agranulocitosis varía entre los diferentes autores.

En el estudio Boston (1980-1984), un estudio multicéntrico de tipo caso – control, se definió caso de agranulocitosis un recuento de granulocitos < 500 elementos/mm³ y/o un recuento de leucocitos < 3000 elementos/ mm³ en dos hemogramas consecutivos en pacientes mayores de dos años. Se excluyeron pacientes con enfermedades sistémicas autoinmunes, neoplasias y en tratamiento con radioquimioterapia, ya que pueden actuar como factores de confusión en la determinación de la causalidad de la reacción adversa.

Otros autores establecen niveles de severidad de neutropenia. Generalmente definen como neutropenia al recuento de granulocitos < 1500 elementos/mm³, neutropenia grave < 500 elementos/mm³ y agranulocitosis a los casos de neutropenia grave sintomática (fiebre, deterioro del estado general, ulceraciones orofaríngeas y/o perineales).

En el estudio realizado por van der Klaauw y colaboradores en Holanda (1987-1990), se utilizó como criterio diagnóstico de agranulocitosis en pacientes mayores de dos años de edad la neutropenia severa (recuento menor que 500 elementos/mm³), acompañada de síntomas relacionados (fiebre, infecciones). Estos pacientes debían cumplir otros criterios: recuentos hematológicos previos

normales, niveles de hemoglobina mayores a 6,5g/dl, recuento plaquetario menor a 100.000 elementos/mm³, mielograma compatible con el diagnóstico y aumento del recuento de granulocitos a más de 1500 elementos/mm³ luego de 30 días de suspendido el fármaco sospechoso.

Para la mayoría de los fármacos el mecanismo de la agranulocitosis es desconocido. Factores genéticos pueden influir en la predisposición a alguno de estos mecanismos.

Algunos individuos muestran patrones metabolizadores lentos ,acetiladores lentos, por lo que están predispuestos a mostrar concentraciones plasmáticas más elevadas de ciertos fármacos. Esto puede determinar toxicidad medular.

Existe un tiempo de latencia entre la exposición al fármaco (daño) y la aparición clínica del efecto. La duración del período de latencia varía con el grado de madurez de la célula y la velocidad de producción de nuevos granulocitos.

Los fármacos pueden producir agranulocitosis por tres mecanismos:

- Por toxicidad directa sobre la médula ósea o sobre la célula. Por ejemplo citostáticos.
- Baja tolerancia o menor umbral al efecto. Sensibilidad anormal de los precursores mieloides a concentraciones terapéuticas del fármaco o sus metabolitos.
- Inmunológico. Hipersensibilidad alérgica, por ejemplo: dipirona.

Fármacos implicados:

- AINEs : pirazolonas, butazonas, indometacinas
- antihistamínicos.(difenhidramina)
- fenotiazinas
- sulfamidas, peniclaminas, lactamicos.
- antitiroideas
- aprindina, captopril, mianserina, clozapina,
- amodiaquina, dapsona, ticlopidina, cinapacida.

A pesar de que existen numerosas notificaciones, se desconoce el riesgo individual atribuible a cada fármaco. El número de casos publicados que vinculan la reacción adversa con la exposición a un determinado medicamento no mide el riesgo real de presentar el efecto cuando un paciente se expone a dicho medicamento. Surge la necesidad de realizar estudios que permitan conocer la epidemiología local de este efecto. No considerar estos aspectos puede determinar conductas inapropiadas con relación al uso de determinados medicamentos. La dipirona es un ejemplo de esta situación.

En los años sesenta, como consecuencia de la publicación de casos de agranulocitosis, la dipirona fue retirada del mercado en EE.UU., Reino Unido y los países nórdicos. En el estudio Boston, realizado en países europeos e Israel, el *odds ratio* (OR) de agranulocitosis por dipirona fue 5,2, destacándose una amplia variabilidad geográfica (de 0,9 en Budapest a 33,3 en Barcelona). Llama la atención que no se encontró asociación entre agranulocitosis y el uso de otras pirazolonas. A pesar de la relación existente entre el uso de dipirona y el aumento de riesgo de agranulocitosis, la incidencia en este estudio fue menor que la observada en estudios previos. Sin embargo, su uso continuó en otros países y no se acompañó de la epidemia de agranulocitosis esperada.

Esto se ha atribuido a la posibilidad de error en las estimaciones iniciales, no descartándose que los excipientes pudieran jugar un papel en la producción de este efecto.

En Suecia, donde apenas se emplean pirazolonas ,y donde la dipirona fue retirada del mercado, la incidencia de agranulocitosis según algunos autores se mantiene elevada :10 casos/millón/año. La prohibición fue en 1974 y fue levantada en 1995 reintroduciéndose su uso en 1999. En Suecia, Upsala en julio del año 2002 (Eur J Clin Pharmacol.) se publicó un estudio donde se menciona una incidencia en el país de 1:1439 (95%IC 1:850, 1:4684) de las prescripciones. En el 92% de los casos de discrasias sanguíneas observadas ocurrían durante los dos primeros meses del tratamiento. Los factores de riesgo asociados se identificaron en un tercio (36%) de las mismas. Dando un total de cuatro casos fatales de cinco totales, según la muestra de medula ossea, siendo las tres series comprometidas

en el hallazgo. En la mayor proporción a los casos fatales, en los no fatales se hallaron bi y tricitopenia ($P<0,005$).

En Polonia en 2004 se realiza un estudio prospectivo con el objetivo de evaluar los riesgos de las complicaciones en dicho país donde la medicación está disponible sin receta. Se realiza en seis centros hematológicos, con alrededor de 15 millones de personas ,40% de la población total del país, participaron del estudio. Todos los casos de agranulocitosis y anemia aplásica fueron registrados, como así su gravedad y asociación con el uso de drogas, especialmente con el metamizol sódico. Los pacientes que recibían fármacos citostáticos o inmunodepresores fueron excluidos. Durante los doce meses que duro el estudio, dos casos de anemia aplásica , que no fueron de carácter mortal y ningún caso de agranulocitosis se confirmó que pudo haber estado asociado al uso del metamizol. En general se constataron 16 casos de agranulocitosis y 27 de anemia aplásica. El estudio concluye que teniendo en cuenta el consumo de 112.300.094 tabletas de metamizol en Polonia al año, las cifras obtenidas como resultado da una incidencia de 0,35 casos de anemia aplásica por millón de personas por día de tratamiento, dando un valor considerado menor a otros antiinflamatorios no esteroideos utilizados en el país. No obstante recomienda precaución en la indicación de la medicación en particular en largos períodos y mayores dosis.

En el año 2010 entre Julio y agosto se publica (J Int Med Res; 38 (4): 1374-80) un Update sobre la incidencia de la droga, mencionando dos estudios de farmacovigilancia donde el riesgo hallado fue bajo. Venticuatro de venticinco centros hematológicos que provee atención especializada a 30 millones de adultos Polacos participaron de esta estudio anual. Veintiún casos de agranulocitosis, 48 de anemia aplásica, 15 de neutropenia y once de pancitopenia fueron reportados. De los casos, tres(dos agranulocitosis, una anemia aplásica) fueron relacionadas al uso de metamizol. Dando una estimación de OR 0,16 y 0,08 casos por millón por persona por día de uso respectivamente. Concluyendo nuevamente en que la posibilidad del inclemento de discrasias sanguíneas con el metamizol es muy baja. En el estudio “International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study” realizado en algunos países de Europa e Israel, identificaron 221 casos y

seleccionaron 1425 controles, se encontró que la dipirona produce un incremento del riesgo de 1 por 1,1 millón de exposiciones de una semana, algunos interpretan estos resultados señalando que la incidencia es 1 por cada 30.000 usuarios.

Un estudio en Cataluña con un seguimiento de 78.73106 personas/año identificó 273 casos de agranulocitosis, de los cuales se incluyeron 177 para el análisis de casos y controles, eligieron 586 controles. Calcularon una incidencia atribuible de 0.56 (0.4–0.8) casos por millón de habitantes/año, riesgo que incrementa con la duración de uso.

En Estados Unidos fue prohibido en 1977 y más de 30 países, incluyendo Japón, Australia, Irán y parte de los países miembros de la Unión Europea ,han seguido su ejemplo. En estos países el metamizol todavía ocasionalmente se utiliza como droga veterinaria.

En Alemania se convirtió en un medicamento de venta con receta. Algunas compañías farmacéuticas europeas, especialmente Hoechst y Merck, continúan su desarrollo y fabricación para su venta en diversos países.

En otras partes del mundo, México,Colombia,India, Brasil,Rusia, Chile, Turquia, República de Macedonia, Bulgaria, Rumanía, Israel y España , como ciertos países en desarrollo, el metamizol todavía está disponible libremente y sigue siendo una de los medicamentos analgésicos más populares, desempeñando un papel importante en la automedicación. Por ejemplo,el metamizol y la combinación de otros fármacos con metamizol abarcan el 80% del mercado analgésico en Rusia, mientras que el ibuprofeno alcanza un 2,5%.

Algunos autores proponen que en la prohibición de comercialización de dipirona en los Estados Unidos en la década de los 70's, jugaron un papel importante conflictos de interés, debido a que la dipirona es un fármaco desarrollado en Alemania. En la evaluación de la evidencia no entra en juego sólo la "mejor evidencia disponible", hay intereses económicos y políticos que pueden llegar a pesar tanto más, no olvidemos que con frecuencia, partiendo de la misma evidencia se llega a conclusiones y recomendaciones diferentes.

En Brasil, los productos con metamizol aunque legales, llevan advertencias que prohíben su uso a los menores de 19 años, y contienen información sobre la detección temprana y tratamiento de la agranulocitosis. Aunque el gobierno brasileño no ha promovido su prohibición, su uso está en declive entre otras razones por la presión de las compañías farmacéuticas y los profesionales médicos que extienden el uso de otros fármacos como la aspirina, el paracetamol y el ibuprofeno, especialmente en los tratamientos infantiles. En adultos es todavía muy utilizado. Un estudio Latinoamericano, que incluyó siete centros de Brasil, uno en Buenos Aires (Argentina) y uno en Monterrey (Méjico), identificó 52 casos de agranulocitosis, 30 de los cuales se incluyeron en el análisis de casos y controles, encontrando una incidencia de 0,38 por millón de habitantes/año, concluyen los autores que la incidencia de agranulocitosis es muy baja para considerarla un problema de salud pública y que en este estudio no es posible realizar análisis de asociaciones por la poca cantidad de casos.

En Méjico un grupo de expertos realizó en el 2004 un consenso sobre su eficacia y seguridad , a través de un grupo trabajo el cual concluye que el metamizol o dipirona es un medicamento eficaz para el tratamiento sintomático del dolor y/o de la fiebre con un perfil costo/beneficio y riesgo/beneficio muy favorable. Si bien existen reportes sobre agranulocitosis asociada al metamizol, el hecho es que la incidencia en Méjico es tan baja, que no aparece en las estadísticas nacionales. La eficacia y seguridad del metamizol están apoyadas sobre bases científicas con respecto a sus mecanismos de acción y grandes estudios epidemiológicos adecuados desde el punto de vista de Medicina Basada en Evidencia. Por lo tanto, se considera al metamizol como un medicamento con una relación riesgo/beneficio adecuada para su uso en este medio.

Conclusiones

- La agranulocitosis inducida por medicamentos es un efecto adverso poco frecuente, pero grave.
- La gran mayoría de las neutropenias graves, agudas, aisladas y reversibles son de origen medicamentoso.
- Numerosos fármacos han sido implicados como causa de esta reacción.

Se encuentra el valor de la dipirona en terapéutica en casos específicos.

La dipirona ha demostrado una eficacia similar a otros analgésicos no opioides para el manejo diferentes dolores agudos leves y moderados, como el cólico renal, ó dolor postoperatorio, así como para el manejo de la fiebre . Es una alternativa al uso AINEs como analgésico ó antipirético en los casos en que estos se encuentran contraindicados (alto riesgo de desarrollo de sangrado gástrico, hipersensibilidad) ó no han sido efectivos al presentar baja toxicidad aguda. Está también la ventaja de su vía de administración intravenosa, permitiendo obtener un efecto rápidamente cuando este es requerido; entre los AINEs actualmente disponibles, sólo el diclofenac tiene presentación para usos parenteral intramuscular, el acetaminofén sólo puede usarse vía oral y los opioides que carecen de propiedades antipiréticas. No olvidar que la administración intravenosa de dipirona debe ser lenta para evitar la hipotensión que puede aparecer.

La prescripción y el consumo de dipirona son elevados. A pesar de esto, la experiencia clínica indica que la frecuencia de agranulocitosis ,definida como neutropenia grave sintomática, es baja. Más aún, la agranulocitosis constituye un evento adverso poco frecuente en la población pediátrica.

Se ha estimado que el riesgo es más bajo cuando se administra por períodos inferiores a siete días. Asimismo, el riesgo es mayor en pacientes de sexo femenino y mayores de 65 años.

Es necesario realizar estudios con diseños metodológicos rigurosos para establecer el balance entre los beneficios y los riesgos de la dipirona,

particularmente si se quiere establecer el riesgo de que ocurran los eventos adversos raros. Tales estudios necesitarían ser grandes, de duración adecuada, ofrecer las definiciones de los resultados y contar con una evaluación independiente de los resultados.

Algunos autores han explicado las diferencias de los datos de incidencia de los diferentes estudios, por la influencia del tiempo y patrón de uso en la aparición de la reacción adversa, términos de dosis, habiendo mayor el riesgo en usos prolongados, medicación concomitante, también se ha mencionado la presencia de factores genéticos de predisposición, siendo más susceptibles las personas del norte de Europa que las personas del Mediterráneo ó los latinos.

En la práctica clínica habitual, es necesario promover el reconocimiento, diagnóstico y notificación de este tipo de reacciones.

APENDICE:

Nombres de marcas de presentación del metamizol

- [Alemania](#): *Novalgin, Analgin, Berlosin, Metalgin, Metamizol-Puren, Novaminsulfon.*
- [Argentina](#): *Novalgina, Buscapina Compositum*
- [Bosnia Herzegovina](#): *Analgin, Bosalgin.*
- [Brasil](#): *Novalgina, Neosalidina, Sedalgina, Doridina, Migranette, Benegrip, Anador, Magnopyrol, Conmel, Difebril, Termopirona, Dipifarma, Termosil, Dorona, Hynalgin, Lisador*, además de otras.
- [Bulgaria](#): *Algozone, Proalgin, Analgin, Hexalgin*
- [Chile](#): *Dipirona, Baralgina, Piretanyl*
- [Colombia](#) *Novalgina, Dipirona*
- [Costa Rica](#) *Neo-Melubrina, Lysalgil*
- [Croacia](#): *Analgin*
- [Cuba](#): *Dipirona, Duralgina*
- [República Checa](#): *Algifen* (combinado con pitofeno)
- [Egipto](#): *Novalgin*
- [Eslovenia](#): *Analgin*
- [España](#): *Nolotil, Neo Melubrina, Algi-Mabo, Dolemicin, Lasain, Buscapina Compositum* (es una combinación de fármacos: metamizol y [butilbromuro hioscina](#))
- [Estonia](#): *Analgin*
- [Finlandia](#): *Litalgin*
- [Hungría](#): *Algopyrin, Algozone, Novalgin, Novamid, Panalgorin*. En combinación con otros fármacos: *Quarelin, Ridol*
- [India](#): *Novalgin*
- [Israel](#): *Optalgin*
- [Italia](#): *Novalgina*

- [República de Macedonia](#): *Analgin*
- [México](#): *Neo-Melubrina, Prodolina*
- [Nicaragua](#): *Novalgina*
- [Paraguay](#): *Dolanet, Novalgina, Difebril.*
- [Perú](#): *Antalgina.*
- [Polonia](#): *Pyralginum, Pyralgin, Pyrahexal.* En combinación con otros fármacos: *Scopolan compositum, Spasmalgon, Tolargin*
- [Portugal](#): *Nolotil*
- [Rumania](#): *Algocalmin, Novocalmin, Algozone, Nevralgin*
- [Rusia/Bulgaria](#): *Analgin, Baralgin, Spazmalgon, Tempalgin* (producto combinado; el metamizol es uno de sus componentes)
- [Serbia](#): *Analgin, Baralgin M, Novalgetol*
- [Suiza](#): *Novalgin*
- [Turquía](#): *Novalgin*
- [Reino Unido](#): *Algozone*
- [Uruguay](#): *Novemina*
- [Venezuela](#): *Novalcina*

Nombre Comercial	Presentación	Componente(s)	Concentración	Laboratorio
Conmel	Tabletas	METAMIZOL - DIPIRONA	324 mg / 500 mg	Sanofi Winthrop
Dolrad	Ampollas	METAMIZOL - DIPIRONA	1 g / 2 mL	Librapharm
	Comprimidos		500 mg	
Dorscopin	Gotas	METAMIZOL - DIPIRONA	500 mg / 1 mL	Química Ariston Ecuador
	Jarabe		262,5 mg / 5 mL	
Novalgina	Ampollas	METAMIZOL - DIPIRONA	1 g / 2 mL 2,5 g / 5 mL	Aventis
	Gotas		500 mg / 1 mL	
	Jarabe		50 mg / 1 mL	
	Tabletas		500 mg	
Buscapina Compositum	Ampollas	METAMIZOL - DIPIRONA ESCOPOLAMINA - HIOSCINA	2,5 g / 5 mL 20 mg / 5 mL	Boehringer Ingelheim del Ecuador
	Grageas	METAMIZOL - DIPIRONA ESCOPOLAMINA - HIOSCINA	250 mg 10 mg	
Dorscopin	Comprimidos	METAMIZOL - DIPIRONA DEXTROPROPOXIFENO	450 mg 40 mg	Química Ariston Ecuador

Referencias

- Agranulocitosis inducida por medicamentos Hematology of infancy and childhood. 4^a ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993; 948-9.
- Agranulocitosis por medicamentos. Butlletí Groc. Fundació Institut Català de Farmacología. Num 10. Enero-febrero 1987.
- Anon: "Dipyrone and aminopyrine - for relief of fever". *Med Lett Drugs Ther*, 5, pp 4 (1973).
- Banchero Patricia, Gianchetto Gustavo; Agranulocitosis enducida por medicamenros. *Arch Pediatr Urug* 2002 73 (2):76-79.
- Benseñor "To use or not to use dipyrone? Or maybe, Central Station versus ER? That is the question..." *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med*, 119,190-1 (2001).
- Base de Datos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos-INVIMA.
- C. Isaza, G. Isaza, J. Fuentes, T. Marulanda, "Fundamentos de Farmacología en Terapéutica", Quinta edición, Postergraph S.A, Colombia, 2008. pp 214.
- Cadavid, J. Estupiñán, J. Vargas, "Dolor y Cuidados Paliativos", Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, 2005, pp 64,68.
- Consolidated list of products whose comsumption and/or sale have been banned, withdrawn, severely restricted or not approved by governments. Twelfth issue. Pharmaceuticals. United nations 2005.
- Curmutte JT. Disorders of granulocyte function and granulopoiesis. Drug induced neutropenia. In: Nathan D, Oski F.78
- Edwards JE, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ. Dosis única de dipirona para el cólico renal agudo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford

- Edwards JE, Meseguer F, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ. Dipirona en dosis única para el dolor agudo postoperatorio (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford
- Emmanuel A, Maloisel F. Drug-associated agranulocytosis: experience at Strasbourg Teaching Hospital. Arch Intern Med 1999; 159(19): 2366-7.
 - Fichas Técnicas MICROMEDEX®, Thompson Health Care.
 - Granizo E. Analgésicos-Antipiréticos. En: Samaniego E, editor. Fundamentos de Farmacología Médica. 5ta ed. Quito: Editorial de la Universidad Central del Ecuador;1999.p.508-509.
 - Hamerschlak N, Cavalcanti AB.Oncology & Hematology Program, Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, São Paulo, Brazil.Sao Paulo Med J. 2005 Sep 1;123(5):247-9. Epub 2005 Dec 8.Neutropenia, agranulocytosis and dipyrone.
 - Hedenmalm K, Spigset O.Drug Epidemiology Unit, Medical Products Agency, Box 26, 751 02 Uppsala, Sweden.Eur J Clin Pharmacol. 2002 Jul;58(4):265-74. Epub 2002 Jun 6.Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole).
 - Heriberto Arcila-Herrera, Sergio Barragán-Padilla, José Rafael Borbolla-Escoboza, Antonio Canto-Solís, Gilberto Castañeda-Hernández, Maximiliano de León-González, Miguel Ángel Genis-Ronero, Vinicio Granados-Soto, José Luis Gutiérrez-García, Sonia Hernández-Hernández, Alicia Kassian-Rank, Víctor Lara-Perera, Jorge Bernardo Vargas-Correa. Consenso de un grupo de expertos mexicanos. Eficacia y seguridad del Metamizol (Dipirona)
 - Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Fundació Institut Català de Farmacologia, WHO Collaborating Centre for Research and Training in Pharmacoepidemiology, Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Institut Català de la Salut, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. Eur J Clin Pharmacol. 2005

Jan;60(11):821-9. Epub 2004 Dec 3.Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol).

- Insel P. Analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios, y otros antigotosos. En Goodman GA, editores. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9na ed. México, DF: McGraw-Hill Interamericana; 1996. p 689
- Intercon vademecum Índice terapéutico de consulta. 11ava ed. Santafé de Bogotá, Ediciones Lerner Internacional; 1998-1999. p.859-61.
- J. Rees, F. Meseguer, C. Faura, A. Moore, H. McQuay, "Single dose Dipyrone for acute renal colic pain", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, (2008).
- J. Rees, F. Meseguer, C. Faura, A. Moore, H. McQuay, "Single dose dipyrone for acute postoperative pain", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, (2008).
- J.E. Edwards, H.J. McQuay, "Dipyrone and agranulocytosis: what is the risk?", *The Lancet*, 360,1438 (2002).
- JDrozd-Sokołowska J, Wiktor-Jedrzejczak W. Department of Haematology, Oncology and Internal Diseases, The Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland., Int Med Res. 2010 Jul-Aug;38(4):1374-80.Update on the incidence of metamizole sodium-induced blood dyscrasias in Poland.Basak GW,
- L. Ibañez, X. Vidal, E. Nallarín, , "Agranulocytosis associated with Dipyrone (Metamizol)", *The European Journal of Clinical Pharmacology*, 60, 821-829 (2005).
- Maj S, Centkowski P.Hematology Clinic of the Institute of Hematology and Blood Transfusion, 00-957 Warsaw, Poland.2004 Sep;10(9):PI93-5. Epub 2004 Aug 20.A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland.
- Marquez JA, Pardo C, Amutio E, Cortes C, Pinan MA, Alvarez C. Drug- induced agranulocytosis: clinical study of 19 cases.

Sangre 1998; 43(5): 436-8.

- Mérida Rodrigo L, Faus Felipe V, Poveda Gómez F, García Alegría Agranulocytosis from metamizole: a potential problem for the British population.,,J.,Unidad de Medicina Interna. Área de Medicina. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga. España; Rev Clin Esp. 2009 Apr;209(4):176-9.
- N. Hamerschlak, E. Maluf, A. Biasi Cavalcanti, A. Avezum, J. Eluf-Neto, R. Passeto Falcão y otros. “Incidence and risk factors for agranulocytosis in Latin American countries—the Latin Study”. *Eur J Clin Pharmacol*, 64, 921–929 (2008).
- Neugebauer X, Schaible H, Schmidt R. Nuevos aspectos sobre el mecanismo de acción de la dipirona. En Nuevos datos farmacológicos y epidemiológicos de los analgésicos. Birkhauser. 1991. p.7-17.
- Palmlad J. Drug-induced neutropenias: now and then. *Arch Intern Med* 1999; 159(22): 2745.
- Ramacciotti AS, Soares BGO, Atallah AN. Dipirona para la cefalea primaria aguda (Revisión Cochrane traducida). En: *LaBiblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford
- Revista Mexicana de pediatría, Vol. 77, Supl. 1 • Julio-Agosto 2010 pp S3-S8 Fiebre en pediatría Coordinador: Román Ruiz Arcos Participantes: Magdalena Cerón, Leticia Ruiz González, Francisco García Segur, Guillermo Valle Cervantes, Jesús Alberto Elizondo Villarreal, Huníades Urbina-Medina
- Riesgo de agranulocitosis y anemia aplásica por ticlopidina. Butlletí Groc. Fundació Institut Català de Farmacología. Num 10. Marzo-abril 1997.
- Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics.

- Sachs B, Erdmann S, Borchardt I, Druke P, Merk H. Drug-induced allergic cytopenia: in vitro confirmation by the lymphocyte transformation test. Arch Intern Med 2000; 160(14): 2218-9
- Shapiro S. La agranulocitosis y las pirazolonas. Lancet 1984; 1: 451-2.
- Solal-Célyny Ph. Neutropenia e agranulocitose. In: Farmacovigilância. São Paulo : Andrei, 1999
- The International agranulocytosis and aplastic Anemia Study. JAMA 1986; 256: 1749-57.
- Van der Klaauw M, Goudsmit R, Halie MR, Van't Veer M, Herings R, Wilson JH, et al. A population-based case- cohort study of drug-associated agranulocytosis. Arch Intern Med 1999; 159: 369-74.
- Vlahov V, Bacracheva N, Tontcheva D, Naumova E, Mavrudieva M, Ilieva P, Michailova A. Source Department of Clinical Pharmacology, Medical Faculty, Sofia, Bulgaria. Pharmacogenetics. 1996 Feb;6(1):67-72. Genetic factors and risk of agranulocytosis from metamizol.