



# Colombian Journal of Anesthesiology

## Revista Colombiana de Anestesiología

www.revcolanest.com.co

OPEN

 Wolters Kluwer

## ¿Es tiempo de restringir el uso clínico de la dipirona?

### Is it time to restrict the clinical use of dipyrrone?

Oscar Gilberto Gómez-Duarte

Division of Pediatric Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, University at Buffalo, The State University of New York, New York, USA.

La dipirona (o metamizol) es un analgésico y antipirético para administración oral o parenteral. Su mecanismo de acción está directamente relacionado con la inhibición de la señalización de TRPA1 (*Transient Receptor Potential Ankyrin 1*). El canal de iones TRPA1, localizado en la membrana plasmática de una subpoblación de nociceptores, tiene una función primordial en la transmisión del dolor.<sup>1-3</sup> Sin embargo, el uso clínico de la dipirona se asocia a diversos efectos adversos como agranulocitosis, anemia aplásica, anafilaxia, necrosis epidérmica tóxica, insuficiencia renal, sangrado de tracto gastrointestinal superior, inducción de ataques agudos de porfiria, entre otros.<sup>4-7</sup> Un estudio reportó también un incremento en el riesgo de leucemia en niños nacidos de madres que consumieron dipirona durante el embarazo.<sup>8</sup> Los efectos adversos más severos son sin duda la anemia aplásica y la agranulocitosis, siendo esta última la más frecuente. En un estudio poblacional en Holanda, se reportó que la dipirona aumentó 23 veces el riesgo relativo de agranulocitosis.<sup>9</sup> Este incremento se produjo en pacientes atendidos en centros hospitalarios de todo ese país y se comparó con la población de referencia, la cual consistió en todas las personas en el área de captación de la Pharmaco Morbidity Record Linkage System (PHARMO RLS) de Holanda. Las infecciones fatales subsecuentes a la agranulocitosis mediada por dipirona se han reportado en

adultos y también en niños,<sup>10</sup> y la mortalidad asociada a agranulocitosis es en su mayoría causada por sepsis.<sup>11-14</sup> También se han reportado muertes por anafilaxis debido a reacciones alérgicas tipo I.<sup>15,16</sup>

La incidencia de agranulocitosis por dipirona varía en la literatura médica. En 1973 Suecia reportó una incidencia de 1 en 10 000 habitantes,<sup>17</sup> y en 1981 la incidencia de agranulocitosis en Alemania fue de 1 en 20 000. Un estudio más reciente en Alemania, que analizó datos del año 2000 al 2010, reportó una incidencia de 1 en 1 millón.<sup>18</sup> Como consecuencia del elevado número de efectos adversos severos y muertes asociadas a la dipirona, este medicamento fue retirado del mercado inicialmente en 1963 en Canadá y posteriormente en los Estados Unidos en 1973.<sup>19</sup> Además, un total de 30 países del mundo lo han retirado del mercado, principalmente en países europeos y en Australia.<sup>20</sup> No obstante, a pesar de las advertencias sobre el riesgo de la dipirona de causar discrasias sanguíneas y, en el peor de los casos, la muerte, muchos países en Latinoamérica continúan empleándola para uso clínico y su venta libre permite su uso indiscriminado y sin mecanismos de control. El consumo de la dipirona sin prescripción médica y asociado a agranulocitosis es conocido en los Estados Unidos entre la población de inmigrantes latinoamericanos.<sup>21</sup> En Latinoamérica, el impacto que tiene la venta libre de la dipirona podría

Cómo citar este artículo: Gómez-Duarte OG. Is it time to restrict the clinical use of dipyrrone? Colombian Journal of Anesthesiology. 2019;47:81-83.

Read the English version of this article on the journal website: [www.revcolanest.com.co](http://www.revcolanest.com.co).

Copyright © 2019 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (S.C.A.R.E.). Published by Wolters Kluwer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Correspondencia: Division of Pediatric Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, University at Buffalo, 875 Ellicott Street, Office 6092, Buffalo, NY 14203. Correo electrónico: [oscargom@buffalo.edu](mailto:oscargom@buffalo.edu)

Colombian Journal of Anesthesiology (2019) 47:2

<http://dx.doi.org/10.1097/CJ9.0000000000000111>

ser uno de los factores por los cuales sus efectos adversos leves y moderados no son reconocidos ni reportados y, como consecuencia, su incidencia puede ser subestimada. Los reportes sobre los efectos adversos de la dipirona en estos países son bajos. Su registro estaría limitado a casos de infección severa, anafilaxis y otros cuadros clínicos graves, donde la atención médica urgente se hace necesaria.<sup>22</sup>

El reporte de caso de Machado-Alba et al.,<sup>23</sup> recientemente publicado en nuestra revista, da a conocer la historia de una paciente de 59 años con dolor debido a politraumatismo y quien desarrolló granulocitopenia asociada a la dipirona. La dipirona se utilizó clínicamente como analgésico por un total de 23 días, y una vez suspendida, la granulocitopenia se resolvió. El reporte no menciona si la paciente fue previamente informada sobre los efectos adversos de la dipirona, como la agranulocitosis, anemia aplásica, alergias, nefrotoxicidad, entre otros. Tampoco menciona si analgésicos alternativos sin efectos adversos severos fueron ofrecidos a la paciente. Este reporte de caso no presenta un caso novedoso, un efecto adverso poco común o un efecto adverso desconocido de la dipirona. La relevancia de este estudio no está en reconocer lo obvio, sino tal vez en dar a conocer que los médicos fallan al principio ético de *primum non nocere* (“lo primero es no hacer daño”). Con base en estudios clínicos aleatorizados y doble ciegos, hoy hay disponibles en el mercado un alto número de medicamentos con propiedades antipiréticas, analgésicas y/o antiinflamatorias que han demostrado seguridad clínica, tolerabilidad, mínimos efectos adversos y no efectos adversos severos.<sup>24-26</sup> Los nuevos analgésicos contrastan radicalmente con los efectos adversos severos que tiene la dipirona. En el presente, no hay evidencia clínica que justifique el uso de la dipirona como analgésico o como antipirético de primera línea. Más de 30 países en el mundo en cuyo territorio está prohibido el uso de la dipirona, incluyendo Canadá, Estados Unidos e Inglaterra, demuestran que este medicamento no solo es innecesario, sino que es potencialmente nocivo para la salud.

El reporte de caso de Machado-Alba et al.<sup>23</sup> no hace referencia a la venta libre de la dipirona ni a su uso indiscriminado, pero podría apoyar la tesis de que empresas farmacéuticas con ánimo de lucro pueden beneficiarse grandemente con la venta libre e indiscriminada de este medicamento, a pesar de su toxicidad y alto riesgo. El acceso a dipirona sin fórmula médica aumenta significativamente el riesgo de efectos adversos en los consumidores. Seguir el ejemplo de los 30 países del mundo que prohibieron su uso clínico eliminaría efectos adversos, incluyendo efectos adversos severos y potencialmente letales. En su defecto, se debería eliminar la venta libre de la dipirona y no permitir su uso indiscriminado. Los médicos que opten por continuar usándola como analgésico deberían informar a sus pacientes sobre

sus efectos nocivos, incluyendo sus complicaciones y riesgo de muerte.

## Referencias

- Nassini R, Fusi C, Materazzi S, Coppi E, Tuccinardi T, Marone IM, et al. The TRPA1 channel mediates the analgesic action of dipyrrone and pyrazolone derivatives. *Br J Pharmacol* 2015;172 13:3397-3411.
- Benemei S, Nassini R, Materazzi S, Geppetti P. Keep in Mind TRPA1 When Prescribing Metamizole!. *Pain Pract* 2016;16 7:E110.
- Zajackowska R, Popiolek-Barczyk K, Pilat D, Rojewska E, Makuch W, Wordliczek J, et al. Involvement of microglial cells in the antinociceptive effects of metamizol in a mouse model of neuropathic pain. *Pharmacol Biochem Behav* 2018;175: 77-88.
- No authors listed Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *JAMA* 1986;256 13:1749-1757.
- Hassan K, Khazim K, Hassan F, Hassan S. Acute kidney injury associated with metamizole sodium ingestion. *Ren Fail* 2011;33 5:544-547.
- Redondo-Pachon MD, Enriquez R, Sirvent AE, Millan I, Romero A, Amorós F. Acute renal failure and severe thrombocytopenia associated with metamizole. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25 1:121-125.
- Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther* 2016;41 5:459-477.
- Couto AC, Ferreira JD, Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S. Pregnancy, maternal exposure to analgesic medicines, and leukemia in Brazilian children below 2 years of age. *Eur J Cancer Prev* 2015;24 3:245-252.
- Van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie MR, Van't Veer MB, Herings RM, Wilson JH, et al. A population-based case-cohort study of drug-associated agranulocytosis. *Arch Intern Med* 1999;159 4: 369-374.
- De Leeuw TG, Dirckx M, Gonzalez Candel A, Scoones GP, Huygen FJPM, De Wildt SN. The use of dipyrrone (metamizol) as an analgesic in children: What is the evidence? A review. *Paediatr Anaesth* 2017;27 12:1193-1201.
- Huguley CM. Agranulocytosis induced by dipyrrone, a hazardous antipyretic and analgesic. *JAMA* 1964;189:938-941.
- Hoerder U, König HJ, Hartwich G. [Agranulocytosis and metamizole]. *Dtsch Med Wochenschr* 1982;107 50:1923-1926.
- Larregina A, Aggio MC, Alvarez RV. Incidence and probable etiology of toxic agranulocytosis in a definite population in the province of Buenos Aires (1963-1976). *Medicina (B Aires)* 1994;54 1:13-16.
- Zeiner E, Blaser LS, Tisljar K, Heim D, Taegtmeier A. Fatal agranulocytosis after metamizole reexposure. *Praxis (Bern)* 1994; 2015;104 3:151-154.
- 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 4:223-230.
- Sterzik V, Wild V, Weishaupt Julia null, Tatschner T, Babel B, Bohnert M. Fatal visit to the general practitioner. *Arch Kriminol* 2016;238 (3-4):120-127.
- Arneborn P, Palmblad J. Drug-induced neutropenia—a survey for Stockholm 1973-1978. *Acta Med Scand* 1982;212 5:289-292.
- Huber M, Andersohn F, Sarganas G, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, et al. Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin Case-Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71 2:219-227.
- Bozzine I, Bunch C. Dipyrrone. 2000;Micromedex Inc, Greenwood Village, CO:(Health Care Series).
- National Library of Medicine. Dipyrrone. In: *Drugs and Lactation Database (LactMed)* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006 [cited 2018 Dec 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501526/>.

21. Bonkowsky JL, Frazer JK, Buchi KF, Byington CL. Metamizole use by Latino immigrants: a common and potentially harmful home remedy. *Pediatrics* 2002;109 6:e98.
22. Dorr VJ, Cook J. Agranulocytosis and near fatal sepsis due to "Mexican aspirin" (dipyrrone). *South Med J* 1996;89 6: 612-614.
23. Machado-Alba JE, Sanchez-Morales LV, Rodriguez-Ramirez LF. Dipyrrone-related granulocytopenia: Case report. *Colombian Journal of Anesthesiology* 2018;46 4:327-330.
24. Chang AK, Bijur PE, Esses D, Barnaby DP, Baer J. Effect of a Single Dose of Oral Opioid and Nonopioid Analgesics on Acute Extremity Pain in the Emergency Department: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318 17:1661-1667.
25. Constance JE, Campbell SC, Somani AA, Yellepeddi V, Owens KH, Sherwin CMT. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids in pediatric cancer patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017;13 7:715-724.
26. Hung KKC, Graham CA, Lo RSL, Leung YK, Leung LY, Man SY, et al. Oral paracetamol and/or ibuprofen for treating pain after soft tissue injuries: Single centre double-blind, randomised controlled clinical trial. *PLoS ONE* 2018;13 2:e0192043.