



# Colombian Journal of Anesthesiology

## Revista Colombiana de Anestesiología

www.revcolanest.com.co

OPEN

 Wolters Kluwer

## Dipirona, ¿riesgos sobredimensionados?

### Dipyrrone (metamizol), oversized risks?

En su editorial, Gómez-Duarte<sup>1</sup> sugiere que la asociación de la dipirona con múltiples efectos adversos debería llevar a replantear su uso. Consideramos que esta posición desconoce parte de la evidencia disponible, aunque reconocemos que a partir de esta emergen posiciones diversas sobre su uso.<sup>2,3</sup> La dipirona es un analgésico ampliamente utilizado por los anestesiólogos colombianos. En nuestro territorio acumulamos una amplia experiencia en el contexto de dolor agudo posoperatorio, por lo que realizar una apreciación crítica de la evidencia disponible es esencial para determinar el papel de la dipirona en el ejercicio de la anestesia en Colombia.

El perfil de seguridad de la dipirona pareciera no distanciarse del de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), siendo posiblemente menos deletérea para el intestino y el riñón que estos. Kotter<sup>4</sup> realizó una revisión sistemática sobre la seguridad de la dipirona en ciclos menores a dos semanas, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados y controlados y comparando dipirona con otros analgésicos. Se incluyeron 79 estudios, con casi 4000 participantes, buscando como desenlace primario la incidencia de efectos adversos. No se encontraron diferencias entre dipirona y AINES (RR 0.91 IC 95% 0.79–1.05). Como principal aspecto negativo, es necesario resaltar que solo el 17% de los estudios incluidos en este trabajo presentaron bajo riesgo de sesgo, rescatando como fortalezas de esta revisión la alta sensibilidad de la búsqueda y el alto número de pacientes incluidos. Gaertner et al.<sup>5</sup> realizaron una revisión sistemática donde evaluaron el efecto de la dipirona en el manejo del dolor

oncológico en adultos (tres ensayos clínicos y un estudio observacional, con un total de 252 pacientes), y documentaron una incidencia similar de efectos adversos entre dipirona y los AINES, siendo ambos medicamentos igual de efectivos.<sup>5</sup> Por su parte, Konijnenbelt-Peters<sup>6</sup> señaló, a través de un estudio realizado mediante el uso de Vigibase (la base de datos de farmacovigilancia más grande y completa del mundo), que la dipirona podría ser más segura para el tracto gastrointestinal y para el riñón al compararse con los AINES convencionales (Tabla 1). Incluso se han realizado estimaciones en las cuales el riesgo de efectos adversos fatales con dipirona es menor al del diclofenaco, principalmente por la menor incidencia de sangrado digestivo al emplear dipirona (25 vs. 592 muertes por 100 millones de usuarios).<sup>7</sup> Es preciso mencionar que el perfil de seguridad sería comparable exclusivamente a corto plazo, ya que no hay suficiente evidencia que avale el uso de dipirona a mediano o largo plazo.

En cuanto a la agranulocitosis, esta cuenta con factores de riesgo específicos, como la dosis, el tiempo de administración y el riesgo poblacional (asociado a la presencia de ciertos alelos HLA que aumentan el riesgo principalmente en caucásicos).<sup>8</sup> Ocurre en menos de una en un millón de prescripciones realizadas<sup>9</sup> y es mucho más infrecuente en la población pediátrica,<sup>3</sup> aunque la evidencia en esta aún es incipiente. Muchos de los estudios que sugieren frecuencias más altas han sido criticados por basar la estimación de la incidencia a través de reportes espontáneos en registros de eventos adversos; en efecto, debido al reporte incompleto y en ocasiones

Cómo citar este artículo: Giraldo-Gutiérrez DS, Amézquita-Trujillo Á. Dipyrrone (metamizol), oversized risks?. Colombian Journal of Anesthesiology 2019;00:00–00. doi: 10.1097/CJ9.0000000000000138

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: Fundación Hospital de la Misericordia. Avenida Caracas No. 1-65, segundo piso, salas de cirugía. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: [dsgiraldog@unal.edu.co](mailto:dsgiraldog@unal.edu.co)

Colombian Journal of Anesthesiology (2019) Vol:No

<http://dx.doi.org/10.1097/CJ9.0000000000000138>

**Tabla 1. Razón de probabilidades de reporte para efectos adversos gastrointestinales y renales.<sup>6</sup>**

Efecto adverso	Reporting odds ratio	
	Dipirona	Diclofenaco
Úlcera gástrica o duodenal	0.9 [0.7–1.2]	14.3 [13.8–14.9]
Sangrado digestivo alto	1.5 [1.3–1.7]	9.1 [8.8–9.3]
Deterioro de la función renal	1.3 [1.0–1.3]	2.3 [2.2–2.4]

Fuente: Konijnenbelt-Peters J, et al.<sup>6</sup>

selectivo, no es posible estimar incidencias confiables a partir de estas fuentes de información.

En América Latina, según los hallazgos del estudio de casos y controles LATIN,<sup>10</sup> realizado entre 2002 y 2005 en siete instituciones hospitalarias de Brasil, Argentina y México, se documentó una incidencia de agranulocitosis de 0.38 casos por un millón de habitantes/año. Huber et al.<sup>11</sup> realizaron otro estudio de casos y controles en Alemania, a través de la vigilancia activa en 51 hospitales de Berlín, entre los años 2000 y 2010. La incidencia total estandarizada por edad y sexo para la agranulocitosis fue de 0.96 por millón de habitantes/año (IC 9% 0.95–0.97), mostrando una duración promedio de tratamiento de 6 días; los casos identificados se catalogaron como “probables” o “posibles” de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud, sin hallar ningún caso “certero”. En este trabajo las indicaciones más frecuentes de dipirona fueron cefalea y dolor agudo posoperatorio. Stammschulte et al.<sup>12</sup> analizaron los reportes espontáneos de agranulocitosis relacionada con dipirona en Alemania. De 161 reportes, la cuarta parte correspondió a prescripciones fuera de indicación (*off-label*) y dos terceras partes ocurrieron con seis semanas de uso continuo o intermitente (69.5% de los casos ocurrieron después de una semana); además, la mitad de los casos recibieron concomitantemente otros medicamentos con riesgo de causar agranulocitosis. Aún es necesario considerar las limitaciones de la evidencia disponible, principalmente por el tipo de diseño epidemiológico implementado en estos estudios.<sup>13</sup> A pesar de esto, no es conveniente el veto del medicamento con el argumento de evitar la agranulocitosis, ya que el riesgo absoluto parece ser bajo, aunque sí es conveniente la regulación de su uso en situaciones clínicas concretas.

Por otra parte, el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, otro de los temores que llevan a limitar el uso de dipirona, es similar al del diclofenaco<sup>14</sup> e incluso más bajo si se compara con penicilina.<sup>15</sup> La incidencia de agranulocitosis y de reacciones de hipersensibilidad no debería ser justificación para el veto del medicamento en el contexto del dolor agudo posoperatorio, donde el anestesiólogo administra una dosis única o un ciclo corto en un ambiente controlado.

El reporte de caso citado por Gómez-Duarte en su editorial<sup>1</sup> hace referencia a un paciente que recibió el medicamento por más de dos semanas. En nuestro concepto, consideramos que existió un uso extendido del medicamento. El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) realiza la recomendación de no emplear dipirona por más de una semana, además de aclarar que debe administrarse bajo estricta prescripción médica.<sup>16</sup> La dipirona tiene indicaciones puntuales en las cuales su uso puede considerarse seguro (fiebre que no cede a otras medidas, dolor agudo posoperatorio, dolor por trauma, dolor tipo cólico de origen intestinal, dolor oncológico u otros dolores severos donde no estén indicados otros fármacos); si se administran las dosis adecuadas (dosis usadas usualmente en anestesia: 10–20 mg/kg - dosis recomendadas por el fabricante: 6–16 mg/kg - dosis máxima diaria: 3–4 g)<sup>17–19</sup> y se limita su administración a dosis única o ciclos no mayores a 3–5 días, es posible emplear dipirona por considerar la agranulocitosis un evento raro en nuestra población. No encontramos información que avale el uso de dosis superiores a las ya mencionadas.

A pesar de la evidencia disponible y con base en datos de farmacovigilancia de origen nacional, el Invima indica que la dipirona es un analgésico-antipirético de segunda línea en casos de dolor o fiebre moderados o severos que no han cedido a otras alternativas farmacológicas (analgésicos no narcóticos) y no farmacológicas. Estamos de acuerdo en que la dipirona no debería ser un medicamento de venta libre, que su uso no debería realizarse sin supervisión médica y que, al igual que con todo fármaco, se le debería informar al paciente sobre los posibles efectos adversos. Dada la elevada frecuencia con que se usa (incluso como analgésico de primera línea) y los vacíos y limitaciones de la evidencia disponible, debemos incentivar la realización de estudios que determinen con certeza el perfil de seguridad en población colombiana. Por ahora, los datos disponibles y la experiencia acumulada con su uso en Colombia sugieren que una única dosis o un ciclo corto son seguros en nuestra población, principalmente bajo la indicación de dolor agudo posoperatorio.

## Financiamiento

Los autores no recibieron financiación para la escritura del presente manuscrito.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de interés en la elaboración del manuscrito.

## Referencias

- Gómez-Duarte OG. Is it time to restrict the clinical use of dipyrone? *Colombian Journal Anesthesiology* 2019;47 2:81–83. DOI: 10.1097/CJ9.0000000000000111.

2. Ziesenitz VC, Erb TO, Trachsel D, Van den Anker JN. Safety of dipyrone (metamizole) in children-What's the risk of agranulocytosis? *Paediatr Anaesth* 2018;28 2:186–187. DOI: 10.1111/pan.13312.
3. De Leeuw TG, Dirckx M, De Wildt SN. Reply to Ziesenitz, Victoria; Erb Thomas; Trachsel, Daniel; Van den Anker Johannes, regarding their comment "Safety of dipyrone (metamizole) in children - what's the risk of agranulocytosis?". *Paediatr Anaesth* 2018;28 3:305–306. DOI: 10.1111/pan.13326.
4. Kotter T, Da Costa BR, Fassler M, Blozik E, Linde K, Juni P, et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10 4:e0122918. DOI: 10.1371/journal.pone.0122918.
5. Gaertner J, Stamer UM, Remi C, Voltz R, Bausewein C, Sabatowski R, et al. Metamizole/dipyrone for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliat Med* 2017;31 1:26–34. DOI: 10.1177/0269216316655746.
6. Konijnenbelt-Peters J, Van der Heijden C, Ekhart C, Bos J, Bruhn J, Kramers C. Metamizole (Dipyrone) as an Alternative Agent in Postoperative Analgesia in Patients with Contraindications for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Pain Pract* 2017;17 3:402–408. DOI: 10.1177/0269216316655746.
7. Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol* 1998;51 12:1357–1365. PMID:10086830.
8. Shah RR. Metamizole (dipyrone)-induced agranulocytosis: Does the risk vary according to ethnicity? *J Clin Pharm Ther* 2019;44 1:129–133. DOI: 10.1111/jcpt.12768.
9. Vuik FE, Koehestanie P, Herbers AH, Terhaar Sive Droste JS. Chronic use of metamizole: not so safe after all? *Neth J Med* 2017;75 2:81–83. PMID:28276328.
10. Maluf E, Hamerschlak N, Cavalcanti AB, Junior AA, Eluf-Neto J, Falcao RP, et al. Incidence and risk factors of aplastic anemia in Latin American countries: the LATIN case-control study. *Haematologica* 2009;94 9:1220–1226. DOI: 10.3324/haematol.2008.002642.
11. 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. DOI: 10.1007/s00228-014-1777-8.
12. Stammschulte T, Ludwig WD, Muhlbauer B, Bronder E, Gundert-Remy U. Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990-2012. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71 9:1129–1138. DOI: 10.1007/s00228-015-1895-y.
13. 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. DOI: 10.1111/jcpt.12422.
14. International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis Risk of anaphylaxis in a hospital population in relation to the use of various drugs: an international study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12 3:195–202. DOI: 10.1002/pds.822.
15. Laxenaire MC, Mertes PM. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. *Br J Anaesth* 2001;87 4: 549–558. DOI: 10.1093/bja/87.4.549.
16. Grupo de Programas Especiales-Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Dipirona (Metamizol) y su relación con discrasias sanguíneas. *FarmaSeguridad*. [Internet]. Bogotá: Invima; 2015 [Citado 13 Sep 2019]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/462902/Farmaseguridad+Vol+4+N-2.pdf/24cbc325-71d7-a48c-a1db-f4d974312e36>
17. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. Novalgina® (dipirona monodratada) [Internet]. Agência nacional de vigilância sanitária (Brazil); 2006 [citado 2019 Sep 12].
18. Drawer S.A. Dipirona DRAWER Dipirona 1 g inyectable - Prospecto [Internet]. Laboratorio Drawer (Argentina); [citado 2019 Sep 12]. Disponible en: [http://drawer.com.ar/admin/resources/files/productos/6/PROSPECTO\\_DIPIRONA.pdf](http://drawer.com.ar/admin/resources/files/productos/6/PROSPECTO_DIPIRONA.pdf).
19. Sanofi Argentina. NOVALGINA® DIPIRONA; 50 mg/ml Jarabe - vía oral. Sanofi-Aventis Argentina S.A. (Argentina); 2017 [citado 2019 Sep 12]. Disponible en: <https://www.sanofi.com.ar/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Latin-America/Sanofi-AR/Home/Productos/ANALGESIA/NOVALGINA-jarabe-Prospecto-paciente.pdf?la=es&hash=72AD6E3D738A1B9EDBA0E2A2F898663F7F92E620>.

David Santiago Giraldo-Gutiérrez, Álvaro Amézquita-Trujillo

Departamento de Anestesia, Fundación Hospital de la Misericordia. Bogotá, Colombia.