



Colombian Journal of Anesthesiology

Revista Colombiana de Anestesiología

www.revcolanest.com.co

OPEN

 Wolters Kluwer

Controversias actuales sobre el uso clínico de la dipirona: ¿alternativa segura?

Current controversies on the clinical use of dipyrrone: safe alternative?

Luego de leer con gran interés el editorial de Gómez-Duarte acerca de la necesidad de restringir el uso de dipirona debido a sus efectos adversos graves y potencialmente mortales,¹ pensamos que algunos de los planteamientos expresados deben revisarse detalladamente a la luz de las controversias actuales y las limitaciones metodológicas de la evidencia disponible, con el objetivo de tomar mejores decisiones respecto a su uso clínico.

El editorial no se refiere a la efectividad de la dipirona como analgésico. La ausencia de estudios que comparen directamente la dipirona con otros analgésicos limita la evaluación de su efectividad; sin embargo, el número necesario a tratar (NNT) para disminuir el dolor en un 50 % ha sido utilizado como medida indirecta, lo que permite acercarse objetivamente a las diferencias comparativas entre diferentes analgésicos. Un metanálisis de Cochrane estimó que dosis bajas de dipirona (500mg) se asocian con NNT de 2.4 (IC 95 % 1.9–3.2), magnitud de efecto comparable a la de medicamentos como diclofenac 50mg, ibuprofeno 400mg y naproxeno 550mg, y superior a la de celecoxib 200mg, oxicodona 15mg y acetaminofén 1000mg (Tabla 1). Es difícil establecer conclusiones definitivas con respecto a la efectividad de estos fármacos, por la calidad de los estudios primarios, la heterogeneidad de la población y el modelo quirúrgico; no obstante, la mejor evidencia disponible sugiere que la dipirona es un medicamento efectivo para el manejo del dolor agudo² y crónico.³

La frecuencia de reacciones adversas severas secundarias al uso de la dipirona, específicamente la incidencia de agranulocitosis, es variable. Se reporta desde 1:10.000 hasta 1:1 millón.¹ Esta variabilidad se explica en menor proporción por las diferencias genotípicas de las poblaciones estudiadas y principalmente por las limitaciones metodológicas de los estudios, los cuales han sido criticados. Algunos de ellos basaron sus estimaciones en la frecuencia de pacientes con agranulocitosis y el uso previo de dipirona, y otros compararon el número de casos de agranulocitosis con la cantidad de dipirona prescrita. Teniendo en cuenta que esta información es incompleta y selectiva, estos registros no pueden utilizarse para generar tasas de incidencia confiables y mucho menos para sugerir relación causal entre la exposición y el desenlace.⁴ Existen estudios de casos y controles con adecuado control de sesgos y tamaños de muestra, que estiman la frecuencia de agranulocitosis entre 1:1.1 millones⁵ y 1:1.8 millones.⁶ En conclusión, la incidencia de agranulocitosis es variable, indeterminada, pero probablemente infrecuente.

La mortalidad relacionada con agranulocitosis también es variable; sin embargo, la tendencia sugiere una disminución significativa en el tiempo.^{7,8} El estudio internacional sobre agranulocitosis y anemia aplásica reporta una mortalidad del 9 % en pacientes con diagnóstico de agranulocitosis, y una mortalidad global relacionada con agranulocitosis de 0.5 por millón de habitantes al año. La OMS reportó que el riesgo de mortalidad por efectos adversos relacionados con

Cómo citar este artículo: Moreno DA, Echeverry MA. Current controversies on the clinical use of dipyrrone: safe alternative?. Colombian Journal of Anesthesiology. 2019;47:261–263.

Read the English version of this article on the journal website 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: Carrera 7 No. 40-62, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia, Correo electrónico: echeverry-maria@javeriana.edu.co

Colombian Journal of Anesthesiology (2019) 47:4

<http://dx.doi.org/10.1097/CJ9.0000000000000136>

Tabla 1. Número necesario a tratar de diferentes analgésicos para disminuir el dolor en al menos un 50 %.

Medicamento	Dosis	NNT	IC 95 %
Dipirona	500 mg	2.4	1.9–3.2
Diclofenac	50 mg	2.7	2.4–3.0
Ibuprofeno	400 mg	2.5	2.4–2.6
Acetaminofén	1000 mg	3.6	3.4–4.0
Etoricoxib	120 mg	1.9	1.7–2.1
Oxicodona	15 mg	4.6	2.9–11
Celecoxib	200 mg	4.6	3.4–5.6
Naproxeno	500/550 mg	2.7	2.3–3.3

IC=Intervalo de confianza, NNT=Número necesario a tratar. Fuente: Adaptado de.²

diferentes analgésicos es de 5.92, 2.03, 0.25 y 0.2 por millón de habitantes al año para diclofenac, aspirina, paracetamol y dipirona, respectivamente. Esto sugiere que el riesgo de muerte por efectos adversos relacionados con dipirona es similar al del paracetamol e incluso inferior al de otros analgésicos.^{9,10}

El editorial resalta la disponibilidad de otros medicamentos con propiedades analgésicas, antipiréticas y/o antiinflamatorias que han demostrado seguridad clínica, tolerabilidad y mínimos efectos adversos, como los AINES

y opioides. La frecuencia de efectos adversos peligrosos no es despreciable. Según el programa de farmacovigilancia de la OMS, la exposición a dipirona se relaciona con un riesgo relativo indirecto (razón de momios) de úlceras gástricas o duodenales, hemorragia gastrointestinal y falla renal de 0.9 (IC 95 % 0.7–1.2), 1.5 (IC 95 % 1.3–1.7) y 1.2 (IC 95 % 1.0–1.3), respectivamente. Esta magnitud de efecto es inferior al riesgo después de la administración de otros AINES no selectivos o selectivos (Tabla 2).⁶

Los opioides se relacionan con depresión respiratoria e hipotensión, que se producen en el 1 % y el 5 %, respectivamente.¹¹ Adicionalmente, desde hace tres décadas la prescripción de opioides ha aumentado significativamente en países de alto ingreso, especialmente en Norteamérica. Este aumento significativo y desproporcionado se ha relacionado con su uso inapropiado, abuso, trastorno del uso y adicción a los opioides, además de sobredosis y muerte por sobredosis. Este es el principal problema de salud pública en los Estados Unidos, donde 62 personas mueren cada día por sobredosis de opioides.¹² Según datos de la OMS, se estima que en el mundo mueren cada año 69 000 personas por sobredosis de opioides y que 25 millones tienen dependencia a estos, principalmente heroína, aunque el abuso y adicción a opioides con prescripción médica ha venido en aumento.

En conclusión, consideramos que no es momento de restringir el uso clínico de la dipirona, sino que deberíamos considerarla una alternativa terapéutica en casos seleccionados y promover la investigación clínica de alta calidad con baja probabilidad de sesgo en el contexto de esquemas analgésicos multimodales, con el objetivo de optimizar los desenlaces clínicos y disminuir el uso de opioides.

Tabla 2. Razón de momios de úlcera gástrica o duodenal y hemorragia gastrointestinal superior de diferentes antiinflamatorios no esteroideos.

Efectos adversos	Úlcera gástrica o duodenal		Hemorragia gastrointestinal superior		Insuficiencia renal	
	OR	IC 95 %	OR	IC 95 %	OR	IC 95 %
Dipirona	0.9	0.7–1.2	1.5	1.3–1.7	1.2	1.0–1.3
Diclofenac	14.3	13.8–14.9	9.1	8.8–9.3	2.3	2.2–2.4
Ibuprofeno	8.3	7.8–8.7	8.2	8.0–8.5	2.4	2.3–2.5
Naproxeno	10.7	10.2–11.1	7.9	7.7–8.1	1.2	1.1–1.3
Meloxicam	18.9	17.4–20.5	13.1	12.4–14	1.9	1.7–2.2
Celecoxib	6.9	6.5–7.3	5.9	5.7–6.1	2.1	2.0–2.2
Etoricoxib	7.2	6.4–8.2	5.8	5.2–6.4	1.9	1.7–2.2

IC=Intervalo de confianza, OR=Razón de momios. Fuente: Adaptado de.⁴

Referencias

1. Gómez-Duarte OG. Is it time to restrict the clinical use of dipyrrone? *Colombian Journal of Anesthesiology* 2019;47:81–88. DOI: 10.1097/CJ9.000000000000111.
2. Edwards J, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ, Derry S. Single dose dipyrrone for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD003227. DOI: 10.1002/14651858.CD003227.
3. Gaertner J, Stamer UM, Remi C, Voltz R, Bausewein C, Sabatowski R, et al. Metamizole/dipyrrone for the relief of cancer pain: a systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliat Med* 2017;31:26–34. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0269216316655746>.
4. Konijnenbelt-Peters J, Heijden C, Ekhart C, Bos J, Bruhn J, Kramers C. Metamizole (Dipyrrone) as an Alternative Agent in Postoperative Analgesia in Patients with Contraindications for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Pain Pract* 2017;17:402–408. DOI: 10.1111/papr.12467.
5. IAAAS Study Group. 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;256:1749–1757.
6. Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyrrone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol* 2005;60:821–829.
7. Benjamin JE, Biederman JB. Agranulocytic leukopenia induced by a drug related to aminopyrine. *JAMA* 1934;103:161–163.
8. Arneborn P, Palmblad J. Drug-induced neutropenia - a survey for Stockholm 1973-1978. *Acta Med Scand* 1982;212:289–292.
9. Wong A. A reappraisal of antipyretic and analgesic drugs. *WHO Pharmaceuticals Newsletter* [Internet]. [Cited September 10, 2019]. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2253e/5.html>
10. CCIOMS Working Group IV. Benefit-Risk Balance of Marketed Drugs: Evaluating Drug Signals. Geneva: CIOMS; 1998.
11. Cashman JN, Dolin SJ. Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from published data. *Br J Anaesth* 2004;93:212–223.
12. Chin KK, Carroll I, Desai K, Asch S, Seto T, McDonald KM, et al. Integrating Adjuvant Analgesics into Perioperative Pain Practice: Results from an Academic Medical Center. *Pain Medicine* 2019;pii: nz053. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/pm/pnz053>.

Diego A. Moreno^{a,b}, María A. Echeverry^c

^aHospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia

^bComité de Dolor, Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (S.C.A.R.E.). Bogotá, Colombia

^cUnidad de Cuidado Intensivo Neonatal, Clínica Santa Teresita del Niño Jesús. Bogotá, Colombia.