

## Dipirona: ¿Beneficios subestimados o riesgos sobredimensionados? Revisión de la literatura

Tatiana Patricia Buitrago-González<sup>1</sup>, Carlos Alberto Calderón-Ospina<sup>2</sup>, Álvaro Vallejos-Narváez<sup>3</sup>.

<sup>1,2</sup> Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario. Carrera 24 No. 63C-69. Bogotá, D. C., Colombia.

<sup>3</sup> Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Carrera 19 No. 8A-32. Bogotá, D. C., Colombia.

<sup>1</sup> Correo electrónico: [buitrago.tatiana@urosario.edu.co](mailto:buitrago.tatiana@urosario.edu.co).

<sup>2</sup> Correo electrónico: [carlos.calderon@urosario.edu.co](mailto:carlos.calderon@urosario.edu.co).

<sup>3</sup> Correo electrónico: [agvallejos@gmail.com](mailto:agvallejos@gmail.com).

Recibido para evaluación: 12 de diciembre de 2013.

Aceptado para publicación: 29 de mayo de 2014.

### RESUMEN

La dipirona es un analgésico, antipirético, espasmolítico y antiinflamatorio de amplio uso en Colombia y Latinoamérica, proscrito por agencias regulatorias de referencia, por el riesgo de agranulocitosis y otras discrasias sanguíneas. Estos antecedentes han generado controversia e incluso aprensión dentro de los prescriptores, lo cual justifica esta revisión. Una vez revisada la literatura se encuentra que la dipirona es eficaz como antipirético y para el manejo del dolor agudo, crónico, posoperatorio, cólico renal y migraña. La prevalencia de agranulocitosis es de 0,03 al 0,5% en pacientes europeos y la incidencia de pacientes hispanos está alrededor de 0,38 casos por un millón de habitantes/año y aún menor en anemia aplásica. El riesgo de lesión gástrica es menor que el de otros AINE (antiinflamatorios no esteroideos) de uso habitual y es un medicamento relativamente seguro en el embarazo. Otros efectos adversos incluyen hipersensibilidad, anafilaxia, pénfigo e hipotensión arterial relacionada con la administración intravenosa rápida del medicamento. *Conclusiones:* la dipirona conlleva un riesgo muy bajo de generar discrasias sanguíneas en población latinoamericana posiblemente por factores farmacogenéticos aún no identificados. Los principales factores de riesgo incluyen la duración del tratamiento, la dosis empleada y el uso concomitante de otros medicamentos que generen mielotoxicidad.

*Palabras clave:* dipirone, agranulocitosis, anemia aplásica, farmacovigilancia, toxicidad por medicamentos, resultados del tratamiento.

## SUMMARY

### Dipyrone: Benefits underestimated or oversized risks? Review of the literature

Dipyrone is an analgesic, antipyretic, antispasmodic and anti-inflammatory widely used in Colombia and Latin America, outlawed by reference regulatory agencies due to the risk of agranulocytosis and other blood dyscrasias. These facts have generated controversy and even apprehension within prescribers, which justifies this review. After reviewing the literature is that dipyrone is effective as antipyretic and management of acute pain, chronic, postoperative, renal colic and migraine. The prevalence of agranulocytosis is 0.03 to 0.5% in European patients and the incidence in Hispanic patients is about 0.38 cases per million inhabitants/year and even lower for aplastic anemia. Gastric injury risk is lower than that of other commonly used NSAIDs and is a relatively safe drug during pregnancy. Other adverse effects include hypersensitivity, anaphylaxis, pemphigus and hypotension related to rapid intravenous administration of the drug. *Conclusions:* Dipyrone carries a very low risk of blood dyscrasias in Latin American population, possibly due to pharmacogenetic factors not yet identified. The main risk factors include duration of treatment, the dose used and the concomitant use of other drugs that produce myelotoxicity.

*Key words:* dipyrone, agranulocytosis, aplastic anemia, pharmacovigilance, drug toxicity, treatment outcome.

## INTRODUCCIÓN

La dipirone es una pirazolona también llamada metamizol, es un fármaco analgésico, antipirético, espasmolítico y con mínimo efecto antiinflamatorio, ampliamente utilizado [1-3]. En 1884, Ludwig Knorr descubrió las pirazolonas, y luego introducidas en el mercado a finales del siglo XIX y ampliamente utilizadas hasta 1970, momento en el cual fueron relacionadas con algunas reacciones adversas como la agranulocitosis [4, 5]. Este medicamento se fabricó por primera vez en Alemania en 1922 y la FDA (Food and Drug Administration), agencia regulatoria de medicamentos estadounidense, prohibió su uso en 1977 [4]. Ha sido censurada en algunos países a causa de una posible asociación con agranulocitosis y anemia aplásica; pero aun así, se sigue utilizando en

países como Austria, Bélgica, Francia, Alemania, Italia, Países Bajos, Turquía, España, Suiza, Sudáfrica, Rusia y en América Latina, y debido a que es eficaz, de bajo costo y puede ser administrada por varias vías [6-10].

En Israel, la dipirona es de venta libre, se usa para adultos y está aprobada para niños mayores de tres meses de edad [11]. En Brasil es el principal analgésico utilizado, con un 31,8% del mercado de los analgésicos, seguida por el paracetamol (29,7%) y el ácido acetilsalicílico (27,1%); se utiliza ampliamente y se considera segura [7, 12].

El hecho de que haya sido retirada de varios mercados, ha dificultado la ampliación del perfil de seguridad de este medicamento, especialmente en el embarazo; incluso, al momento de su prohibición cuando se disponía de poca información para cuantificar el riesgo asociado a su uso [8, 13].

## ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE LA DIPIRONA

La dipirona es un derivado de la aminopirina, también denominada noramidopirina, metamizol, metampirone; cuyo nombre químico es 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilsulfonato [11]. Es un compuesto hidrofílico que en solución es rápidamente hidrolizado a sus metabolitos [7, 14]. Tiene un bajo peso molecular (351,3 daltons) [14]. La fracción activa 4-metil-amino-antipirina (MAA), tiene 85% de biodisponibilidad después de la administración oral en forma de tableta y alcanza su concentración máxima sérica ( $t_{max}$ ) en 1,2 a 2 horas después de su administración [15]. La biodisponibilidad luego de la administración intramuscular y rectal es de 87% y 54%, respectivamente [15]. El efecto analgésico alcanza su pico entre 20 a 45 minutos después de la administración intravenosa [7].

La unión a proteínas plasmáticas de los cuatro metabolitos principales de la dipirona es menor al 60% [15]. El volumen aparente de distribución de MAA es de aproximadamente 1,15 L por kg de masa corporal. Al ser un compuesto hidrofílico no pasa barreras con facilidad y tiene poca acumulación en tejidos [15].

La dipirona en su metabolismo genera cuatro metabolitos, dos activos y dos inactivos (véanse tabla 1 y figura 1) [16].

Tabla 1. Metabolitos activos e inactivos de dipirona.

Metabolitos activos	Metabolitos inactivos
4-metilaminoantipirina (MAA) 4-aminoantipirina (AA)	4-formilaminoantipirina (FAA) 4-acetilaminoantipirina (AAA)

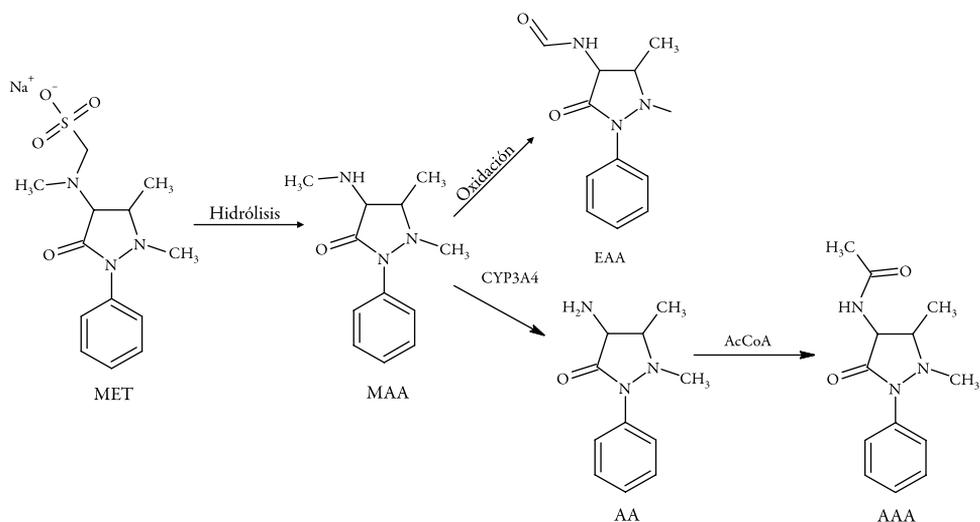


Figura 1. Estructura química y biotransformación de la dipirona. DIP: dipirona, MAA: 4-metilaminoantipirina, AA: 4-aminoantipirina, FAA: 4-formilaminoantipirina, AAA: 4-acetilaminoantipirina [16].

La dipirona es un profármaco que se hidroliza rápidamente por un mecanismo no enzimático para formar 4-metilaminoantipirina (MAA) su principal metabolito activo. El MAA se metaboliza en el hígado por desmetilación y produce 4-aminoantipirina (AA); a su vez, el MAA por oxidación genera 4-formilaminoantipirina (FAA); y finalmente la AA es acetilada por la N-acetil-transferasa para formar 4-acetilaminoantipirina (AAA) [6, 16, 17]. El análisis de microsomas hepáticos de los pacientes tratados con dipirona ha mostrado inducción de las enzimas CYP2B6, CYP3A4 y de la bupropión hidroxilasa en comparación con sujetos no tratados con dipirona [1]. Así, la dipirona favorece la hidroxilación hepática y eliminación del bupropión (que además es sustrato del CYP2D6) y de otros sustratos de esta isoenzima (CYP2B6) como ciclofosfamida, selegilina, propofol y efavirenz. Así mismo, se ha demostrado que la coadministración de dipirona y ciclosporina trae como consecuencia una disminución en la concentración plasmática de este último fármaco por un efecto inductor del sistema CYP3A4 [1].

Para la eliminación de los metabolitos de dipirona es necesaria la transformación a glucurónidos, los cuales tienen depuración predominantemente renal, cerca de un 60% [5, 7, 17]. Alrededor del 20% de dipirona es eliminado como MAA, en forma de glucurónido [17]. La MAA tiene una semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) de 2,6 a 3,5 horas a FAA [15].

El mecanismo de acción de la dipirona comprende un efecto a nivel periférico, reduciendo la actividad de nociceptores sensibles a la activación de dolor y centralmente al

actuar sobre la sustancia gris periacueductal, activando las vías inhibitorias del dolor [6, 7]. La acción central explicaría su efecto antiemético y de control de la fotofobia [7].

Algunos estudios proponen que su acción periférica es el principal mecanismo analgésico, inhibiendo de manera reversible las dos isoformas de la ciclooxigenasa COX-1 y COX-2 [3, 18]. Se propone que la 4-metilaminoantipirina, su principal metabolito activo, inhibe ambas isoformas [6]; aunque también se ha visto que la dipirona puede inhibir la COX-3 [19]. A nivel periférico ocasiona una desensibilización de las terminaciones del nervio trigémino estimuladas por la inflamación neurogénica, lo cual se relaciona con su acción antimigrañosa. A su vez, se ha sugerido que el efecto antinociceptivo periférico también se puede asociar con canales sensibles al ATP, (adenosin triphosphate: adenosín trifosfato) canales de potasio y posiblemente estimulación de la vía L-arginina/NO/cGMP en las neuronas sensoriales [7, 20]. Los efectos centrales y periféricos se asocian, ya que el efecto periférico genera reducción aferente excitatoria al tallo cerebral, generando una acción central [21].

Aunque el mecanismo molecular analgésico y antipirético de la dipirona ha estado en debate por mucho tiempo, se cree que inhibe la ciclooxigenasa, bloqueando la síntesis de tromboxano en las plaquetas y de prostaglandinas E1 y E2 [3, 6, 11]. En cuanto a su efecto espasmolítico, se sabe que está relacionado con la formación de las amidas araquidonoles en otros tejidos, que estimulan los receptores cannabinoides [6]. La dipirona puede afectar la permeabilidad de la membrana celular y de los canales iónicos; y, a su vez, podría reducir o inhibir la concentración de los aminoácidos excitatorios o N-metil-D-aspartato, mecanismo importante en la migraña con aura, debido a que en esta patología hay un estado de hiperexcitabilidad neuronal, con mayor concentración de aminoácidos excitatorios en LCR (líquido cefalorraquídeo) como glutamato y aspartato [7].

En Colombia, el Invima tiene registro sanitario aprobado para las siguientes formas farmacéuticas: dipirona sódica solución inyectable de 1 g/2 ml y 2 g/5 ml, dipirona magnésica solución inyectable de 2,5 g/5 ml, dipirona tabletas de 500 y 324 mg, solución oral 50 mg/ml y jarabe 50 mg/ml [22].

Para el manejo de la fiebre, la dosis eficaz por vía oral es de 0,5 a 1 g y se administra una dosis tres veces al día. La dosis máxima diaria recomendada es de 3 a 4 g [23]. Las dosis habituales por vía parenteral son de 0,5 a 1 g por vía intravenosa principalmente, pero también puede aplicarse por vía intramuscular o subcutánea [23].

En pacientes con insuficiencia renal, menos del 8% de la dosis se elimina por vía renal, como el metabolito activo MAA (4-metilaminoantipirina); y su eliminación en pacientes con insuficiencia renal crónica no está alterada. En los pacientes con falla renal

aguda, se ha evidenciado aumento de la vida media del MAA, que va desde 2,5 a más de 40 horas, lo que puede contribuir a reacciones adversas graves debido a la acumulación del fármaco. No hay mucha experiencia sobre cómo realizar el ajuste de la dosis respectiva, debido a que no hay estudios formales en estos pacientes. Por lo general se recomienda no usar dosis altas y reducir la duración del tratamiento al mínimo posible [23].

En los niños, la dipirona gotas orales (500 mg/mL) se usa a una dosis de 20 mg/Kg hasta cuatro veces al día, siendo eficaz para el tratamiento de la fiebre [23].

## INDICACIONES Y EFICACIA DE LA DIPIRONA

Hay diferentes indicaciones para el uso de la dipirona y la eficacia varía de acuerdo con estas. Su baja toxicidad y su eficacia soportan su uso en la práctica clínica [6]. La dipirona se utiliza ampliamente para el tratamiento del dolor agudo y crónico [10]; en Alemania es un fármaco ampliamente prescrito para estos dos tipos de dolor [10].

En el manejo del dolor agudo tiene varias indicaciones, así: en el dolor posoperatorio muchas publicaciones afirman que este medicamento es eficaz [3, 7]; algunas revisiones Cochrane del equipo de McQuay confirman que incluso una sola dosis de dipirona es eficaz para este tipo de dolor [24]. En el manejo del dolor posoperatorio, los analgésicos opioides son muy eficaces pero ocasionan efectos adversos como náuseas, vómito, retención urinaria, sedación, íleo paralítico y depresión respiratoria [25]. Diferentes estudios han analizado que otros analgésicos podrían ser eficaces para esta indicación. Se describe que la eficacia de lornoxicam IM 16 mg/día, diclofenaco 150 mg/día, ketoprofeno 200 mg/día y dipirona 3 g/día es muy similar para el dolor posoperatorio agudo; y la eficacia de una dosis única de dipirona es similar a la de los otros analgésicos para esta indicación [25]. Recientemente se ha propuesto que la dipirona es más eficaz que el parecoxib o el paracetamol parenteral en el tratamiento del dolor posoperatorio [25]. Se plantea que la dipirona 1 g IM tres veces al día es más eficaz que el diclofenaco 75 mg dos veces al día, para esta indicación [26].

La dipirona es ampliamente utilizada para proporcionar alivio del dolor posoperatorio por sí misma y en combinación con opioides en varios países [27]. Se ha demostrado la eficacia que tiene la dipirona en el manejo del dolor visceral en pacientes en posoperatorio; siendo la combinación de dipirona con un opioide débil como el tramadol más eficaz que el opioide como la monoterapia [28]. En el posoperatorio de histerectomía, al comparar la dipirona con el tramadol se ha visto que la eficacia es similar [25, 29]. El parecoxib 40 mg c./12 horas, alivia el dolor de manera similar a la dipirona 4g c./24 horas durante las primeras 48 horas de poshisterectomía [30].

Hay pacientes que no se someten a una septoplastia por el dolor que pueden experimentar al retirar el empaquetamiento nasal. Se ha demostrado que la administración de dipirona antes de este procedimiento es eficaz y costo-efectiva, minimizando el riesgo de complicaciones hemorrágicas, gastrointestinales y el daño renal asociados con los AINE clásicos; por este motivo, la dipirona es una buena alternativa para estos pacientes [31]. La dipirona 1 g IV tres veces al día ha demostrado ser tan eficaz como el diclofenaco administrado por vía rectal 100 mg dos veces al día después de una cirugía menor [32]. De esta manera es posible afirmar que en el contexto del dolor posoperatorio, la dipirona es uno de los analgésicos no opioides más eficaces comercializados hasta la fecha [10].

La dipirona es eficaz en el manejo del cólico renal, incluso con una sola dosis por su actividad espasmolítica [3, 24]. Por eso es uno de los analgésicos de primera elección en el tratamiento de los pacientes con esta patología [33]. La eficacia analgésica de una única dosis IM de dexketoprofeno trometamol (25 y 50 mg), en comparación con la dipirona (2 g) en dolor moderado a severo como lo es el de cólico renal, es similar para estos dos analgésicos; pero dexketoprofeno trometamol tiene mayor eficacia analgésica porque tiene un inicio más rápido de acción [34]. Se ha reportado que el manejo del dolor tipo cólico renal con una dosis IV única de dexketoprofeno 25 mg, dexketoprofeno 50 mg o dipirona 2 g, no ha mostrado diferencias significativas para el alivio de este tipo de dolor entre los tres medicamentos [35]. Para el manejo del cólico biliar, se ha reportado que la dipirona es más eficaz que el dexketoprofeno trometamol [3].

La migraña es una enfermedad muy frecuente que afecta al 6% de los varones y 15% de las mujeres. La dipirona intravenosa es segura y costo-efectiva para el alivio de la migraña asociada a otros síntomas y por esto es una buena alternativa para el tratamiento de la crisis migrañosa con aura o sin ella; los pacientes que reciben dipirona tienen una baja tasa de recurrencia y una reducción de la necesidad de medicación de rescate [7]. La dipirona también produce alivio de la fonofobia, fotofobia, náuseas y aura [7].

En una revisión Cochrane de cefalea primaria aguda en adultos y niños, que fueron tratados con dipirona, se concluyó que esta alivia la cefalea tensional de tipo “contracción muscular”. Se concluyó que una dosis de 1 g VO de dipirona fue más eficaz que una dosis de 1 g de ácido acetilsalicílico para la cefalea tensional [36]. No hay información acerca de la efectividad de la dipirona en los niños y faltan datos para llegar a conclusiones sobre qué dosis es mejor (0,5 o 1 g) y cuándo usar VO *vs.* IV [36]. En las odontalgias, la dipirona también ha demostrado ser eficaz [7].

En el manejo del dolor crónico, la dipirona también ha demostrado eficacia. En el dolor ocasionado por el cáncer, en el cual el alivio de este es una piedra angular de su trata-

miento, muchas veces paliativo, se documenta que la dipirona puede ser eficaz para el control de este [3, 7]. En pacientes que recibieron morfina y dipirona, la dipirona mostró que mejora la eficacia de la morfina para el control analgésico, generando un efecto analgésico precoz y más duradero, incluso después de la suspensión de la dipirona [37]. El paracetamol comparado con la dipirona mostró tener similar efecto analgésico [38].

Otras indicaciones para el uso de la dipirona están dadas por su excelente efecto antipirético siendo eficaz incluso para el manejo de la fiebre refractaria [3]. Comparando el ibuprofeno, el nimesulide y la dipirona como antipiréticos, la disminución de la temperatura es mayor con dipirona que con ibuprofeno dos horas después de la administración de estos, aunque los tres antipiréticos fueron eficaces en la reducción de temperatura axilar en niños con estados febriles [39]. Comparando la dipirona con otros antipiréticos en varios países latinoamericanos (Brasil, Argentina, México y Chile), en ocho centros asistenciales se demostró que la dipirona 15 mg/kg tuvo mayor eficacia para el control de la fiebre, con un tiempo de mantenimiento de temperatura normal, respecto al acetaminofén 12 mg/kg y al ibuprofeno 5 mg/kg [40].

Tabla 2. Indicaciones más importantes de la dipirona.

	<b>Dolor posoperatorio</b>
Efecto analgésico	Dolor agudo relacionado con espasmo de músculo liso (p. ej., cólico renal y biliar)
	Migraña
	Odontalgia
	Dolor crónico, incluyendo dolor relacionado con cáncer
Efecto antipirético	Fiebre, incluyendo fiebre refractaria

## EFFECTOS ADVERSOS DE LA DIPIRONA

La dipirona ha generado controversia en cuanto a su seguridad, en especial por no contar con la aprobación de la FDA. Antes de describir las reacciones adversas que puede generar este medicamento, se debe tener en cuenta que en una “reacción adversa probable” debe haber una relación temporal razonable entre la administración del medicamento y la aparición del evento adverso; y la reacción debe desaparecer después de suspender este [41, 42]. No hay consenso con respecto a si la dipirona es un analgésico

y antipirético lo suficientemente seguro y si la relación beneficio-riesgo está a favor de emplearla en la mayoría de los pacientes. Entre los efectos adversos se describen: reacciones inmunes graves como anafilaxia, asma, enfermedad del suero, vasculitis por hipersensibilidad, alveolitis, neumonitis, hepatitis o síndrome hemolítico urémico, cuatro veces más frecuentes que la agranulocitosis, la cual curiosamente ha sido uno de los efectos adversos más temidos de este medicamento [24]. Náuseas, vómito, irritación gástrica, xerostomía, astenia, exantemas e hipotensión están descritas entre los principales efectos adversos después de la administración intravenosa de dipirona [11].

Hay otra literatura que ratifica su seguridad, su baja toxicidad, su eficacia y su buen perfil de tolerabilidad aguda, que apoya su uso en la práctica clínica [6, 7]. Muchos autores aseguran que la dipirona es un potente analgésico que produce efectos adversos menores y que las RAM (reacciones adversas a medicamentos) como hepatitis, agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, anafilaxia grave y el síndrome de Stevens-Johnson son raras, con tasas de incidencia entre 1 y 25 casos por cada millón de pacientes tratados al año con este medicamento [25, 43].

Las discrasias sanguíneas son reacciones adversas descritas para la dipirona, por las cuales y principalmente por la anemia aplásica, este medicamento no tiene aprobado su uso por la FDA. La incidencia de discrasias sanguíneas es de uno por cada 3.000 usuarios [24]. Un estudio en Suecia describe que el porcentaje de discrasias sanguíneas es “alto” y concluye que la dipirona no es segura; estos resultados no son concluyentes debido a que no hay datos sobre la dosis ni el tiempo de tratamiento relacionado con las reacciones adversas [41]. La dipirona no influye de manera significativa en la cascada de la coagulación y es bien tolerada por los pacientes [10]. La leucopenia se reporta también como un efecto adverso de la dipirona [3]. La agranulocitosis, el efecto adverso más grave y potencialmente fatal de la dipirona, ha llevado a que este medicamento sea retirado en varios países [11, 44]. Aunque su frecuencia sigue siendo controvertida, hay artículos que concluyen que su incidencia es muy baja y que está sujeta a la variabilidad geográfica [10, 36, 45]. Esta se explica, en parte, por los diferentes patrones de uso, en términos de dosis, duración y medicamentos concomitantes. Además, la agranulocitosis podría tener también una predisposición genética [6, 27, 43]; es por eso que la agranulocitosis tiene diferentes causas, tanto farmacológicas como no farmacológicas. El mecanismo de producción de la agranulocitosis por la dipirona se ha analizado en varios estudios que han elucidado que este es probablemente de naturaleza inmunológica [4], por lo que clásicamente ha sido clasificada como una RAM de tipo B o idiosincrática de acuerdo con la clasificación mecanística de las RAM propuesta por Rawlins y Thompson según lo descrito por Calderón-Ospina y Bustamante-Rojas [46].

Varios estudios de larga data (1966), orientados a dilucidar la etiología de la agranulocitosis aguda por medicamentos, encontraron un total de 125 medicamentos probablemente relacionados con esta reacción adversa; y más del 50% de los casos son ocasionados por medicamentos comunes en la práctica clínica, tales como clozapina, dapsona, dipirona, penicilina G, procainamida, rituximab, sulfasalazina, entre otros [47]. La dipirona y la fenilbutazona se asocian como causa de agranulocitosis inducida por medicamentos, más frecuentemente [45]. Andersohn, Konzen y Garbe recomiendan el recuento de células sanguíneas de rutina, para los siguientes fármacos: carbimazol, clozapina, dapsona, dipirona, penicilina G (a dosis altas), procainamida, rituximab, sulfasalazina y ticlopidina [47].

Como indican Ramaciotti et al., en el 2002, Backstrom señaló que la mayoría de los pacientes que desarrollaron agranulocitosis después del tratamiento con dipirona también habían sido tratados con otros medicamentos asociados con agranulocitosis, lo cual dificulta la cuantificación del riesgo asociado a la dipirona [36]. En 1981, la Oficina General de Sanidad Alemana calculó el riesgo de agranulocitosis por dipirona en un caso por cada 20.000 usuarios al año; y en 1986, el Estudio Internacional de Anemia Aplásica y Agranulocitosis (IAAA) informó que la incidencia era de un caso entre 1.100.000 usuarios de dipirona por semana [24]. El riesgo de agranulocitosis se ha estimado cercano a 0,1% y el de la anemia aplásica es cercano a cero [7].

Otros estudios han reportado una incidencia anual de agranulocitosis de 5,02 casos por año, donde 3,36 fueron casos que se presentaron en la comunidad; además, se sugiere que el riesgo aumenta con la duración del uso y que desaparece diez días después de la última dosis de metimazol [43]. Es así que la agranulocitosis por dipirona es poco frecuente y los casos que se atribuyen pueden ser, en parte, al empleo de dosis altas durante largos períodos de tiempo [43]. En Texas, un estudio intentó recopilar todas las exposiciones a la dipirona entre 1998 a 2004; este reportó que ningún paciente presentó agranulocitosis [48]. El estudio LATIN en América Latina, realizado entre el 2002 y el 2005 en siete instituciones hospitalarias en Brasil, dos en Argentina y una en México, concluyó que la tasa de incidencia de agranulocitosis es de 0,38 casos por un millón de habitantes/año, y no hay razón para que se tomen medidas de salud pública con respecto a la comercialización de la dipirona [49]. Se plantea que la proporción de casos fatales ha disminuido en las últimas décadas, siendo del 0% al 23% [47].

Hay reportes de caso de agranulocitosis en la literatura, de los cuales mencionamos algunos que son particularmente representativos desde el punto de vista clínico: a una paciente de 4 años de edad con neumonía, se prescribió dipirona IV, dosis no clara, tenía tratamiento concomitante con ceftriaxona y dicloxacilina; y posterior a esto presentó leucopenia y neutropenia; por lo cual se discontinuó la dipirona, normalizándose

el recuento leucocitario. Otra paciente de 51 años con fiebre y cefalea de larga data, presentó hipocelularidad en la médula ósea después de recibir dipirona; fue manejada inicialmente con ácido acetilsalicílico y posteriormente con dipirona, teniendo un antecedente de alergia a este último medicamento el cual no fue reconocido oportunamente. Se reporta un caso de leucopenia en una mujer de 68 años en España (2010), la cual resolvió sin complicaciones.

En Alemania se reportó un caso, en el cual no se pudo establecer si la agranulocitosis había sido generada por la dipirona, el diclofenaco o la combinación de los dos medicamentos. En Brasil (2011), una paciente de 34 años presentó agranulocitosis fatal cuando recibía ceftriaxona y dipirona concomitantemente [50, 51]. En general, se puede afirmar que no existe un consenso sobre el riesgo de agranulocitosis relacionada con la dipirona [36].

Las revisiones Cochrane del equipo McQuay confirman que una dosis de dipirona para el dolor posoperatorio y para el dolor del cólico renal, provoca pocas reacciones adversas [24]. Haciendo un paralelo entre la dipirona y los antiinflamatorios no esteroideos, el riesgo de agranulocitosis asociado con el uso de dipirona debe ser comparado con reacciones adversas potencialmente mortales de estos últimos, como son el sangrado gastrointestinal, la hepatitis, las discrasias sanguíneas, la hipersensibilidad aguda o las reacciones dermatológicas severas [43]. En cuanto al tratamiento de la agranulocitosis inducida por fármacos, los factores de crecimiento hematopoyéticos parecen lograr que la duración de esta reacción adversa sea más corta, reduciendo las infecciones y complicaciones fatales [47]. La enterocolitis neutropénica es una complicación seria de la agranulocitosis. Existe un reporte de caso (1999) de una paciente de 50 años de edad, quien presentó un cuadro de tres semanas de dolor abdominal, diarrea, úlceras en cavidad oral y lesión perianal dolorosa; la paciente había tomado dipirona cinco días previos al inicio del cuadro; el desenlace fue una hemicolectomía derecha con ileostomía y se planteó que la etiología fue la dipirona [52]. La anemia aplásica (AA) es una patología hematológica grave, caracterizada por una médula ósea hipoplásica o aplásica que genera una pancitopenia [53]. Se ha reportado una incidencia en países de América Latina de 1,6 casos por millón de habitantes al año, la cual es baja; a su vez, la incidencia más alta se reporta en los países asiáticos [53]. Un estudio realizado en Brasil, de 1999 al 2000, informó una incidencia de 2,4 casos por millón de habitantes al año [53]. En cuanto a la etiología y factores de riesgo para desarrollar AA, se ha visto que la exposición frecuente a productos a base de benceno aumenta el riesgo; algunos medicamentos como la dipirona y la azitromicina, productos químicos y también factores ambientales, pueden influir en su desarrollo [53]. Hay pocas asociaciones de AA con fármacos específicos y es probable que algunos de ellos fueran debidos al azar [53]. Una reciente revisión muestra que la mayoría de los casos de anemia aplásica parece

ser secundaria a la destrucción inmunológica de células hematopoyéticas y que la alta exposición a disolventes, pesticidas y benceno, puede influir en su aparición [53].

En el 2004, en Turquía se reportó un caso de una niña de 13 años de edad, que desarrolló anemia aplásica severa después del tratamiento con dipirona (dosis no especificada); fue hospitalizada por infección urinaria que recibió manejo con amikacina y ciprofloxacina; y una semana después presentó fiebre y pancitopenia; el cuadro resolvió en 15 días y se cree que fue causado por una alta dosis de dipirona sódica [54].

Las reacciones de hipersensibilidad por la dipirona pueden variar con un cuadro clínico desde eritema hasta broncoespasmo y angioedema [10]. Se plantean como factores de riesgo de reacciones de hipersensibilidad severa a la dipirona, antecedentes de alergias previas, intolerancia a esta y a otros analgésicos no opioides; asimismo, pacientes que presentan asma bronquial [10]. Tras la administración intradérmica de dipirona en pruebas de hipersensibilidad, se ha documentado la aparición de lesiones en parches eritematosos en palmas, cara y pabellones auriculares, después de 20 minutos de su aplicación [55]. La urticaria es otro efecto adverso reportado [3].

En cuanto a la anafilaxia, para la mayoría de los analgésicos no opioides, la incidencia está entre 5 a 15 casos  $\times$  100.000 pacientes expuestos [56]; amenazando la vida por compromiso circulatorio [57]. Se ha reportado una reacción anafiláctica grave sin síntomas cutáneos después de la infusión intravenosa de 1 g de dipirona [3, 10]. Las reacciones anafilácticas son producidas por medicamentos diferentes a la dipirona como medios de contraste ( $71 \times 100.000$ ), antibióticos (penicilina parenteral  $32 \times 1.000.000$ ), dextrano ( $36 \times 100.000$ ), estreptoquinasa ( $284 \times 100.000$ ) [10]. Algunos medicamentos principalmente involucrados en la anafilaxia perioperatoria, son los relajantes musculares (69,2% de los casos), el látex (21,1%), los antibióticos (8,0%) y los hipnóticos (3,7%) [58]; siendo la incidencia de esta reacción adversa relativamente baja para la dipirona ( $5 \times 100.000$ ) [57].

El pénfigo es otra reacción adversa, aunque su rol causal no ha sido concluyente [59]. La pustulosis exantematosa generalizada aguda, que se manifiesta como una erupción difusa pruriginosa, con pústulas y eritema en el tronco, se ha asociado también con el uso de dipirona [60, 61]. Asimismo, está descrita la erupción por medicamentos, manifestada por máculas violáceas eritematosas pruriginosas en la espalda y la prueba de parche posterior [62].

El uso de la dipirona se ha asociado también con la presentación de necrólisis epidérmica tóxica en adultos mayores, con resolución favorable la mayoría de las veces [63]. La fascitis necrotizante también ha sido reportada como posible reacción adversa de la dipirona, esta puede ser potencialmente mortal, requiere un diagnóstico precoz y el

desbridamiento quirúrgico; se plantea que la neutropenia aumenta la susceptibilidad a la infección bacteriana y luego conduce a la fascitis necrotizante [47].

Existe un reporte de caso de una paciente de 37 años de edad, que presentó una úlcera en la mucosa del labio inferior asociada a la automedicación con dipirona para la fiebre y tos, la cual apareció tres semanas después de la administración del medicamento; un año atrás había presentado leucopenia después del uso de dipirona [3].

También están asociadas al uso de dipirona reacciones adversas de tipo cardiovascular. De estas reacciones, la hipotensión arterial que puede ser grave, se ha informado en uno de cada 3.000 pacientes [24]. Los pacientes pueden presentar colapso cardiovascular por edema generalizado y la hipotensión consecutiva luego de la administración IV de dipirona durante la anestesia. La presión arterial sistólica puede disminuir hasta en 20 mmHg; esto puede ocurrir en minutos o hasta seis horas después de la administración de dipirona [10]. Son factores de riesgo para la hipotensión por dipirona, una infusión intravenosa rápida y la administración en bolos, por lo cual deben evitarse [10].

En un estudio colombiano, realizado en pacientes hospitalizados, dirigido a indagar la presentación de reacciones adversas y sus factores predisponentes, no se documentaron casos de hipotensión relacionados con la administración rápida de dipirona por vía intravenosa [45].

A diferencia del ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, la dipirona no presenta efectos adversos gastrointestinales significativos [7, 10]. La dipirona está asociada con un bajo riesgo de hemorragia gastrointestinal y este riesgo es mucho más bajo del que se reporta por el uso de AINE [43]. La toxicidad gastrointestinal de dipirona se ha visto que es baja, incluso en pacientes suicidas que han ingerido cantidades mayores de 8 g de dipirona [11]. El tratamiento recomendado en caso de intoxicación con dipirona es la descontaminación gastrointestinal (si ha pasado menos de una hora desde la ingestión) y medidas de apoyo [11].

Respecto a la sobredosificación con dipirona, la información sobre sus efectos es escasa, pero al parecer esta se produce principalmente en casa al ser administrada por vía oral, más frecuentemente en mujeres y en un número considerable de intentos de suicidio, donde el principal síntoma es la toxicidad gastrointestinal leve [11]. Es importante resaltar que las manifestaciones clínicas tóxicas no son inmediatamente evidentes, por lo cual se justifica una observación por un período de ocho horas. Aunque el tratamiento debe incluir básicamente medidas para el control de los síntomas [11]; el uso de carbón activado se puede considerar si el paciente ingirió 5 g o más y si se presenta dentro de una hora después de la exposición [11]. Las pruebas hematológicas de rutina no parecen estar justificadas, pero se necesitan más estudios para corroborar esta

recomendación [11]. Al comparar la dipirona con otros analgésicos y antipiréticos, el incremento en la mortalidad atribuida al ácido acetilsalicílico y al diclofenaco está principalmente asociado a la hemorragia gastrointestinal [7].

La incidencia de hemorragia gastrointestinal es alrededor de 400 casos por millón de habitantes al año y que el 38% de estos casos son atribuibles a los AINE [43, 64]. Comparando la seguridad de la dipirona con medicamentos con efecto antipirético como el acetaminofén y el ibuprofeno, se documenta que los tres son seguros sin diferencias estadísticamente significativas [40].

Un estudio colombiano dirigido a establecer el perfil de seguridad de la dipirona y el tramadol en pacientes hospitalizados de un hospital de referencia en Bogotá, encontró que aproximadamente el 4% de un total de 2.547 pacientes presentó algún tipo de efecto adverso a este medicamento durante un período de seguimiento de seis meses. En este estudio, la frecuencia de presentación de efectos adversos estuvo claramente relacionada con la dosis empleada, siendo más numerosos cuando la dosis empleada fue de 10 g/día (69% de los casos).

Por otra parte, las reacciones adversas más frecuentes fueron las náuseas y el vómito, seguidas por las reacciones adversas dermatológicas. No se encontraron casos de agranulocitosis ni de otras discrasias sanguíneas en dicho estudio, siendo la leucopenia y la anemia los únicos efectos adversos hematológicos encontrados con una frecuencia del 6,8% y del 5,7%, respectivamente [5]).

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La tabla 3 presenta la información general sobre el riesgo potencial de reacciones adversas debidas a las posibles interacciones farmacológicas de dipirona.

Para otros medicamentos se describen interacciones farmacológicas catalogadas como moderadas en *Micromedex*, las cuales tienen una baja significancia clínica, tales como Acenocumarol, Alprenolol, Amilorida, Amlodipino, Atenolol, Bisoprolol, Bumetanida, Candesartán, Captopril, Carvedilol, Clorpropamida, Chlortalidona, Desvenlafaxina, Diltiazem, Enalapril, Eprosartán, Esmolol, Flunarizina, Furosemida, Glimepiride, Glibenclamida, Hidroclorotiazida, Indapamida, Irbesartán, Labetalol, Levofloxacina, Carbonato de litio, Losartán, Metoprolol, Nadolol, Nebivolol, Nicardipina, Nifedipina, Norfloxacin, Ofloxacina, Olmesartán, Pindolol, Propranolol, Quinapril, Ramipril, Sotalol, Espironolactona, Telmisartán, Timolol, Tolbutamida, Torasemida, Triamtereno, Valsartán, Verapamilo y Warfarina [23].

Tabla 3. Descripción de riesgo potencial de reacción adversa por las interacciones farmacológicas de dipirona.

Riesgo potencial de la interacción con dipirona	Medicamentos
Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal	Abciximab, Argatroban, Bivalirudina, Cilostazol, Dipiridamol, Fondaparinux, Heparina, Lepirudin, Ticlopidina y Tirofiban
Aumento del riesgo de hemorragia	Ardeparin, Certoparina, Citalopram, Clopidogrel, Dabigatrán etexilato, Dalteparina, Duloxetina, Enoxaparina, Eptifibatida, Escitalopram, Fluoxetina, Gingko, Nadroparina, Nefazodona, Paroxetina, Pentoxifilina, Prasugrel, Reviparina, Rivaroxabán, Sibutramina, Tinzaparin y Venlafaxina
Aumento del riesgo de nefrotoxicidad	Ciclosporina, Metotrexato
Aumento de toxicidad hematológica (leucopenia, trombocitopenia, anemia) y ulceraciones de las mucosas	Metotrexato
Insuficiencia renal aguda	Tacrolimus

Modificada a partir de Micromedex Healthcare Series. DRUGDEX System. "Dipyron" Greenwood Village, CO, Truven Health Analytics, 2013. Recuperado el 15 de abril de 2012 a partir de <http://micromedex.com/>

## USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA

El uso de dipirona durante el embarazo no ha demostrado que la exposición del feto aumente el riesgo de anomalías congénitas y otros eventos adversos durante el embarazo [63]. Se han reportado algunos casos de oligohidramnios asociado a la dipirona en embarazadas, pero por altas dosis durante el tercer trimestre [65]; el ultrasonido obstétrico en estos casos muestra que el líquido amniótico se normaliza gradualmente dentro de una semana sin ocasionar daños al feto [65]. Existen algunos reportes de asociación positiva de uso de dipirona y defectos diafragmáticos (OR 2,7), anomalías cardiovasculares (OR 1,3) y otras anomalías (OR 1,8), en comparación con la población control [66]. Al comparar el uso de dipirona con acetaminofén durante el embarazo, se encontró que no hay diferencias significativas entre estos medicamentos en cuanto a la tasa de nacidos vivos, abortos espontáneos, edad gestacional al nacer, prematuridad, malformaciones, peso al nacer y sufrimiento fetal. Se ha descrito una tasa mayor de cesárea entre las mujeres expuestas al dipirona [67].

El uso de dipirona durante la lactancia, es una ventaja para las mujeres que necesitan estar alertas mientras amamantan, ya que los opiáceos pueden producir somnolencia; y por esto es más aceptable la dipirona que los opiáceos para el alivio del dolor; aunque todos los metabolitos de dipirona se excretan en la leche materna [15, 68].

## CONCLUSIONES

El uso actual de dipirona en el mundo y fundamentado en su perfil de seguridad es muy diverso; ya que hay países como Estados Unidos donde prohíben su uso; y otros como Brasil donde su uso es amplio. La etiología de la agranulocitosis farmacológica está asociada en más del 50% a medicamentos comúnmente utilizados en la práctica clínica, como clozapina, dapsona, dipirona, penicilina G, entre otros. La incidencia de agranulocitosis sigue siendo controvertida; reportes recientes informan que su incidencia es muy baja y que está sujeta a la variabilidad geográfica, patrones de uso, dosis, duración del tratamiento, medicamentos concomitantes y predisposición genética. El estudio LATIN informó que en América Latina la tasa de incidencia de agranulocitosis es extremadamente baja, lo cual sugiere una baja susceptibilidad para este efecto adverso para la población hispana, que no justifica la toma de medidas de salud pública con este medicamento por parte de las autoridades sanitarias.

De esta forma, la incidencia de anemia aplásica en América Latina es baja siendo de 1,6 casos por millón de habitantes al año; está, además, poco asociada a fármacos específicos siendo probable que algunos casos fueran debidos al azar. Una revisión reciente muestra que la mayoría de los casos de anemia aplásica, parecen ser secundarios a la destrucción inmunológica de células hematopoyéticas y su etiología está dada, principalmente, por la exposición a sustancias diferentes a la dipirona como disolventes, pesticidas y benceno, que pueden favorecer su aparición.

Al comparar la dipirona con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la evidencia disponible sugiere que estos últimos pueden tener un riesgo más elevado de producir hemorragia gastrointestinal, una complicación de alta incidencia y morbimortalidad en la práctica clínica, en comparación con la baja incidencia de agranulocitosis de la dipirona. Aunque las interacciones farmacológicas de la dipirona son varias, muchas están reportadas por el simple hecho de que la dipirona es un AINE de baja potencia, principalmente las relacionadas con el riesgo de hemorragia, que —como ya se mencionó— previamente es muy bajo comparado con los otros AINE. La literatura ha mostrado que la exposición del feto a la dipirona no aumenta el riesgo de anomalías congénitas y otros eventos adversos durante el embarazo; aunque se ha reportado oligohidramnios en el tercer trimestre, relacionado solo con altas dosis de dipirona, su desenlace es la recuperación completa sin complicaciones en todos los casos reportados.

## AGRADECIMIENTOS

A Diana Carolina Maldonado Viasús, por su apoyo en la búsqueda y análisis de información, y a Daniel Ricardo Delgado, por su apoyo para la elaboración de la figura 1.

### Financiación

No se requirió financiación para la elaboración del presente trabajo. El texto completo de los artículos consultados se obtuvo a través de las bases de datos a las que la Universidad del Rosario se encuentra suscrita.

### Conflictos de intereses

Durante la elaboración del artículo, uno de los autores trabajó como asesor de la Sala Especializada de Medicamentos del Invima y, posteriormente, como Asociado de Seguridad Clínica de Novartis de Colombia.

## REFERENCIAS

1. T. Saussele, O. Burk, J.K. Blievernicht, K. Klein, A. Nussler, N. Nussler, J.G. Hengstler, M. Eichelbaum, M. Schwab, U.M. Zanger, Selective induction of human hepatic cytochromes P450 2B6 and 3A4 by metamizole, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **82**, 3 (2007).
2. E. Zylber-Katz, Y. Caraco, L. Granit, M. Levy, Dipyrone metabolism in liver disease, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **58**, 2 (1995).
3. S.T. Becker, J. Wiltfang, I.N. Springer, M.S. Bartsch, R. Guenther, E. Sherry, P.H. Warnke, Life-threatening bite injury of the lower lip after use of metamizole, *Oral Maxillofac. Surg.*, **12**, 1 (2008).
4. V.J. Dorr, J. Cook, Agranulocytosis and near fatal sepsis due to 'Mexican aspirin' (dipyrone), *South Med. J.*, **89**, 6 (1996).
5. C. Maier, Dipyrone (metamizol) – A never ending story, *Acute Pain*, **2**, 4 (1999).
6. T. Rogosch, C. Sinning, A. Podlewski, B. Watzer, J. Schlosburg, A.H. Lichtman, M.G. Cascio, T. Bisogno, V. Di Marzo, R. Nüsing, P. Imming, Novel bioactive metabolites of dipyrone (metamizol), *Bioorg. Med. Chem.*, **1**, 20 (2012).

7. M.E. Bigal, C.A. Bordini, S.J. Tepper, J.G. Speciali, Intravenous dipyrone in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: A randomized, double blind, placebo controlled study, *Headache*, **42**, 9 (2002).
8. T. da Silva Dal Pizzol, L. Schüller-Faccini, S.S. Mengue, M.I. Fischer, Dipyrone use during pregnancy and adverse perinatal events, *Arch. Gynecol. Obstet.*, **279**, 3 (2009).
9. C. Berlin, Are we loosing good drugs?, *Clin. Pediatr. (Phil.)*, **40**, 6 (2001).
10. U.M. Stamera, M. Soehle, T.-W. Park, M. Fischer, F. Stubera, Anaphylactic reaction after intravenous dipyrone, *Acute Pain*, **9**, 4 (2007).
11. Y. Bentur, O. Cohen, Dipyrone overdose, *J. Toxicol.*, **42**, 3 (2004).
12. Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona, Brasília, Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2001, URL: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/relatoriodipirona2.pdf>.
13. S.E. Andrade, C. Martínez, A.M. Walker, Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics, *J. Clin. Epidemiol.*, **51**, 12 (1998).
14. S. Mao, S. Yang, D. Bi, Pharmacodynamics and potential toxicity of intranasally administered dipyrone, *Biol. Pharm. Bull.*, **29**, 7 (2006).
15. M. Levy, E. Zylber-Katz, B. Rosenkranz, Clinical pharmacokinetics of dipyrone and its metabolites, *Clin. Pharmacokinet.*, **28**, 3 (1995).
16. A.M. Domínguez-Ramírez, P.C. Calzadilla, A.R. Cortés-Arroyo, M. Hurtado y de la Peña, J.R. López, M. Gómez-Hernández, J.F. López-Muñoz, High-performance liquid chromatographic assay for metamizol metabolites in rat plasma: Application to pharmacokinetic studies, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **71**, 173-178 (2012).
17. A.M. Domínguez-Ramírez, A.R. Cortés-Arroyo, M. Hurtado y de la Peña, J.R. López, J.F. López-Muñoz, Effect of metamizol on morphine pharmacokinetics and pharmacodynamics after acute and subchronic administration in arthritic rats, *Eur. J. Pharmacol.*, **645**, 1-3 (2010).
18. C. Campos, R. de Gregorio, R. García-Nieto, F. Gago, P. Ortiz, S. Alemany, Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol, *Eur. J. Pharmacol.*, **378**, 3 (1999).

19. N.V. Chandrasekharan, H. Dai, K.L. Roos, N.K. Evanson, J. Tomsik, T.S. Elton, D.L. Simmons, COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **99**, 21 (2002).
20. D. Alves, I. Duarte, Involvement of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in the peripheral antinociceptive effect induced by dipyrone, *Eur. J. Pharmacol.*, **444**, 1-2 (2002).
21. Woodhouse, P.D. Drummond, Mechanisms of increased sensitivity to noise and light in migraine headache, *Cephalalgia*, **13**, 6 (1993).
22. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima (Colombia), Sistema de trámites en línea consultas públicas, Bogotá, Invima. Consultado el 18 de octubre de 2013. Disponible en URL: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp).
23. Micromedex Healthcare Series. DRUGDEX System. “Dipyrone” Greenwood Village, CO, Truven Health Analytics, 2013. Recuperado el 15 de abril de 2012, URL: <http://micromedex.com/>
24. P. Schönhöfer, L. Offerhaus, A. Herxheimer, Dipyrone and agranulocytosis: What is the risk? *Lancet*, **361**, 9361 (2002).
25. M. Sener, C. Yilmazer, I. Yilmaz, N. Bozdogan, C. Ozer, A. Donmez, G. Arslan, Efficacy of lornoxicam for acute postoperative pain relief after septoplasty: A comparison with diclofenac, ketoprofen, and dipyrone, *J. Clin. Anesth.*, **20**, 2 (2008).
26. A. Saray, U. Büyükkocak, I. Cinel, A.T. Tellioglu, U. Oral, Diclofenac and metamizol in postoperative analgesia in plastic surgery, *Acta Chir. Plast.*, **43**, 3 (2001).
27. S.A. Schug, A. Manopas, Update on the role of non-opioids for postoperative pain treatment, *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, **21**, 1 (2007).
28. A. Spacek, E. Goraj, F.X. Neiger, J. Jarosz, H.G. Kress, Superior postoperative analgesic efficacy of a continuous infusion of tramadol and dipyrone (metamizol) versus tramadol alone, *Acute Pain*, **5**, 1 (2003).
29. L.M. Torres, M.J. Rodríguez, A. Montero, J. Herrera, E. Calderón, J. Cabrera, R. Porres, M.R. de la Torre, T. Martínez, J.L. Gómez, J. Ruiz, I. García-Magaz, J. Cámara, P. Ortiz, Efficacy and safety of dipyrone versus tramadol in the management of pain after hysterectomy, *Reg. Anesth. Pain Med.*, **26**, 2 (2001).

30. S. Soltesz, M.U. Gerbershagen, B. Pantke, F. Eichler, G. Molter, Parecoxib versus dipyrone (metamizole) for postoperative pain relief after hysterectomy, *Clin. Drug Investig.*, **28**, 7 (2008).
31. E.O. Tulunay, F.C. Tulunay, S.E. Gulmez, H. Ergun, A. Demireller, The analgesic efficacy of dipyrone during removal of nasal packings after septal surgery, *J. Headache Pain*, **5**, 4 (2004).
32. P. Steffen, E. Krinn, A. Möller, W. Seeling, M.G. Rockemann, Metamizol and diclofenac profoundly reduce opioid consumption after minor trauma surgery, *Acute Pain*, **4**, 2 (2002).
33. H. Ergün, M.G. Clingir, I. Apaydin, A.R. Ercöcen, F.C. Tulunay, The effect of dipyrone on survival of skin flaps, *Scand. J. Plast. Reconstr. Hand Surg.*, **35**, 1 (2001).
34. J. Sánchez-Carpena, J. Sesma-Sánchez, C. Sánchez-Juan, S. Tomás-Vecina, D. García-Alonso, J. Rico-Salvadó, M. Fornes, M. Mas, I. Paredes, R. Artigas, Dexketoprofen renal colic study group. Comparison of dexketoprofen trome-tamol and dipyrone in the treatment of renal colic, *Clin. Drug Investig.*, **23**, 3 (2003).
35. J. Sánchez-Carpena, F. Domínguez-Hervella, F. García, E. Gene, R. Bugarín, A. Martín, S. Tomás-Vecina, D. García, J.A. Serrano, A. Román, M. Mariné, M.L. Mosteiro, Dexketoprofen renal colic study group, comparison of intravenous dexketoprofen and dipyrone in acute renal colic, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **63**, 8 (2007).
36. A.S. Ramaciotti, B.G.O. Soares, A.N. Atallah, Dipyrone for acute primary headaches (review), *The Cochrane Library*, **4**, (2012).
37. J.F. Duarte Souza, P.P. Lajolo, H. Pinczowski, A. del Giglio, Adjunct dipyrone in association with oral morphine for cancer-related pain: the sooner the better, *Support Care Cancer*, **15**, 11 (2007).
38. S. Kampe, M. Warm, S. Landwehr, D. Oguzhan, S. Haussmann, M. Paul, B. Pilgram, P. Kiencke, Clinical equivalence of IV paracetamol compared to IV dipyrone of postoperative analgesia after surgery for breast cancer, *Curr. Med. Res. Opin.*, **22**, 10 (2006).

39. H.L. Yilmaz, N. Alparslan, D. Yildizdas, I. Bayram, E. Alhan, Intramuscular dipyron versus oral ibuprofen or nimesulide for reduction of fever in the outpatient setting, *Clin. Drug Investig.*, **23**, 8 (2003).
40. A. Wong, A. Sibbald, F. Ferrero, M. Plager, M.E. Santolaya, A.M. Escobar, S. Campos, S. Barragán, M. de León González, G.L. Kesselring, Fever pediatric study group, Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children, *Clin. Pediatr. (Phil.)*, **40**, 6 (2001).
41. K. Hedenmalm, O. Spigset, Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole), *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **58**, 4 (2002).
42. C.A. Calderón-Ospina, A. Urbina-Bonilla, La farmacovigilancia en los últimos 10 años: actualización de conceptos y clasificaciones. Logros y retos para el futuro en Colombia, *Méd. UIS*, **24**, 1 (2011).
43. L. Ibáñez, X. Vidal, E. Ballarín, J.R. Laporte, Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol), *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **60**, 11 (2005).
44. R. Braun, I. Biiche, P. Maier, H. Thiele, Perioperative analgesia with intraoperatively started infusion of high- dose dipyron in orthopaedic and trauma surgery, *Acute Pain*, **2**, 4 (1999).
45. H.K. Doshi, J. Thambiah, C.L. Chan, M.E.P.A. Tambyah, Necrotising fasciitis caused by adulterated traditional Asian medicine: A case report, *J. Orthop. Sur. (Hong Kong)*, **17**, 2 (2009).
46. C. Calderón-Ospina, C. Bustamante-Rojas, The DoTS classification is a useful way to classify adverse drug reactions: A preliminary study in hospitalized patients, *Int. J. Pharm. Prac.*, **18**, 4 (2010).
47. F. Andersohn, C. Konzen, E. Garbe, Systematic review: Agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs, *Ann. Internal Med.*, **146**, 9 (2007).
48. M.B. Forrester, Pattern of dipyron exposure in Texas, 1998 to 2004, *J. Med. Toxicol.*, **2**, 3 (2006).
49. E. Maluf, N. Hamerschlak, A.B. Cavalcanti, A.A. Júnior, J. Eluf-Neto, R.P. Falcão, I.G. Lorand-Metze, D. Goldenberg, C.L. Santana, D. de O. Rodrigues, L.N. Passos, L.G. Rosenfeld, M. Pitta, S. Loggetto, A.A. Ribeiro, E.D. Velloso, A.T. Kondo, E.O. Coelho, M.C. Pintão, H.M. de Souza, J.R. Borbolla, R. Pasquini, Incidence and risk factors for agranulocytosis in Latin American countries—the Latin study, *Haematologica*, **94**, 9 (2009).

50. M. Pfersdorff, Diclofenac/dipyrono agranulocytosis: Case report, *Reactions weekly*, **1347**, 1 (2011).
51. A. Luengo, Neutropenia in an elderly patient: Case report, *Reactions Weekly*, **1316**, 1 (2010).
52. H.M. Candido, M.R. Bortolotto, T.M. Strabelli, L.A. Benvenuti, Case 4/2011 - Agranulocytosis and puerperal sepsis in woman after the use of ceftriaxone, *Arq. Bras. Cardiol.*, **97**, 2 (2011).
53. C.E. Daphan, O. Abbasoglu, F. Agalar, M.C. Yagmurdur, Neutropenic enterocolitis due to dipyrono use, *Aust. N. Z. J. Surg.*, **69**, 9 (1999).
54. S. Yetgin, E. Ozyiirek, D. Aslan, M. Cetin, Metamizole sodium-induced severe aplastic anemia and its recovery with a short-course steroid therapy, *Pediatr. Hematol. Oncol.*, **21**, 4 (2004).
55. M.A. Gonzalo-Garijo, D. de Argila, I. Rodríguez-Nevado, Generalized reaction after patch testing with methamizol, *Contact Dermatitis*, **45**, 3 (2001).
56. International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis, *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, **12**(3), 195-202 (2003).
57. Risk of anaphylaxis in a hospital population in relation to the use of various drugs: An international study, The 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.*, **12**, 3 (2003).
58. A. Helbling, T. Hurni, U.R. Mueller, W.J. Pichler, Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: A study over a 3- year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern, *Clin. Exp. Allergy*, **34**, 2 (2004).
59. M.C. Laxenaire, P.M. Mertes, Groupe detudes des reactions anaphylactoides peranesthesiques anaphylaxis during anaesthesia, Results of a two-year survey in France, *Br. J. Anaesth.*, **87**, 4 (2001).
60. S. Brenner, A. Bialy-Golan, N. Crost, Dipyrono in the induction of pemphigus, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **36**, 3 Pt 1 (1997).
61. M.A. Gonzalo-Garijo, R. Pérez-Calderón, D. de Argila, L. Rodríguez-Nevado, Metamizole-induced acute generalized exanthematous pustulosis, *Contact Dermatitis*, **49**, 1 (2003).

62. K. Eyerich, C. Traidl-Hoffmann, A. Albert, R. Kerzl, S. Rombold, U. Darsow, B. Eberlein, T. Jakob, J. Ring, R. Hein, Lipomatous metaplasia after severe and chronic cutaneous inflammation, *Dermatology*, **217**, 1 (2008).
63. J. Dalmau, E. Serra-Baldrich, E. Roé, L. Peramiquel, A. Alomar, Use of patch test in fixed drug eruption due to metamizole (Nolotil), *Contact Dermatitis*, **54**, 2 (2006).
64. L. Feldmeyer, Dipyrone, *Reactions Weekly*, **1330**, 1 (2010).
65. B. Bar-Oz, M. Clementi, E. Giantonio, Metamizol (dipyrone, optalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, **119**, 2 (2005).
66. A. Weintraub, D. Mankuta, Dipyrone-induced oligohydramnios and ductus arteriosus restriction, *Isr. Med. Assoc. J.*, **8**, 10 (2006).
67. F. Bánhidý, N. Ács, E. Puhó, A.E. Czeizel, A population based case-control teratologic study of oral dipyrone treatment during pregnancy, *Drug Saf.*, **30**, 1 (2007).
68. G.A. Montoya, C. Vaca, M.F. Parra, Detección de efectos secundarios asociados a la administración de tramadol y dipirona en un hospital de alta complejidad, *Biomédica*, **29**, 3 (2009).