**Riesgos con el uso de la Dipirona, en el desarrollo de Agranulocitosis.**

Agranulocytosis risk during use of Dipyrone.

Yanet Córdova Escobar. <https://orcid.org/0000-0002-7212-1130>

 Gisel Palacio Rojas. <https://orcid.org/0000-0001-6742-8448>

 Ernesto Ricardo Durán. <https://orcid.org/0000-0002-5576-8127>

Anica González Ruíz. <https://orcid.org/0000-0002-5688-5448>

Julio Duran Cruz. <https://orcid.org/0000-0001-7679-0115>

**Resumen.**

Desde comienzos del siglo pasado, la Dipirona ha sido relacionada con el desarrollo de agranulo-citosis. Algunos países han evitado su comercialización como EEUU, Inglaterra, Suecia, Australiay otros en cambio la han seguido usando ampliamente como España, Polonia, Israel, Italia, Brasil,Chile etc. La evidencia recopilada a lo largo de estas décadas frente a este tema ha sido controver-sial. El riesgo estimado de padecer esta discrasia sanguínea va desde 1 en 300 usuarios hasta 1 en1 millón a una semana de uso según diferentes estudios. En Latinoamérica la Dipirona es usadacon frecuencia, sin embargo la incidencia de agranulocitosis reportada sigue siendo baja. En lapresente revisión, se expone la evidencia de agranulocitosis por el uso de dipirona en diferentespaíses, así como los mecanismos fisiopatológicos que explican hasta el momento la aparición de agranulocitosis por dipirona.

***DeCs*:** Dipirona,metamizol, agranulocitosis.

**Abstract**

Since last century, dipyrone has been related to agranulocytosis development. Some countries havetakendipyrone off the market, like United States of America, England, Sweden and Australia, and some others keep comercializing it widely, like Spain, Poland, Israel, Italy, Brazil and Chile. Accumulated evidence during past decades around this topic, has been controversial. Agranulocytosis risk varies from 1 in 300 patients to 1 in 1 million patients, according different reports. In Latin America, Dipyrone is frequently used, nevertheless agranulocytosis incidence remains low. In this paper, evidence of agranulocytosis development as a result of dipyrone use around the world is exposed, as well as the main physiopathological mechanisms for agranulocytosis derivative from dipyrone use.

***DeCs*:** Dipyrone, metamizole, agranulocytosis.

**USO DE LA DIPIRONA O METAMIZOL**

La Dipirona o el Metamizol es un derivado de la pirazolona, dentro del grupo de los AINES, comezó a producirse y comercializar en la década del 20 del pasado siglo.1

La aminopirina,su precursor, fue descubierta en Alemania en el siglo XIX y se comercializó con éxito desde 1890 hasta 1930 cuando comenzaron a aparecer los primeros reportes de su asociación con el desarrollo de agranulocitosis.2

Pese a que la aminopirina ha sido descontinuada mundialmente, la Dipirona en cambio sigue siendo usada con alta frecuencia en muchos países del mundo como Brasil, México, España, Alemania, Italia, Colombia y retirada en otros como Estados Unidos, Inglaterra, Finlandia, Arabia Saudita, Egipto y Venezuela (5) .

Farmacocineticamente la Dipirona puede ser considerada un profármaco por su rápida conversión a 4-metilaminoantipirina (4-MAA) durante su paso por la mucosa gástrica y posterior conversión de esta a 4-aminoantipirina (4-AA) secundario a un metabolismo de segunda fase por la n-acetiltransferasa 4 , siendo ambos metabolitos farmacológicamente activos;recientemente se ha estudiado el papel de los citocromos CYP450 en la biotransformación de la Dipirona con reporte de actividad para su metabolismo en el citocromo CYP 2C19 en la demetilación de 4-AA (6)

**La agranulocitosis** se describe como un síndrome hematológico raro, de comienzo agudo, idiosincrático, en el cual el número de neutrófilos circulantes cae rápidamente por debajo del límite normal (1500 neutrófilos/ml a menos de 500 neutrófilos/ ml) 12,13 , provocando un serio deterioro del sistema inmune aumentando los riesgos para padecer (incluso en la era post antibiótica) de enfermedades bacterianasgraves, a veces fatales 7 .

Se ha sugerido que aproximadamente el 65% de los casos están relacionados con la exposición a diversos fármacosentre los que se destacan la dipirona, los agentes antitiroideos, la espironolactona, los betabloqueadores, las sulfas, penicilinas, ticlopidina y la clozapina entre otros.

 Los síntomas de agranulocitosis más frecuentes son la fiebre, escalofríos, dolor de garganta, lesiones de la mucosa oral o vaginal, que pueden acompañarse de infecciones más severas. La aparición de los síntomas generalmente ocurre en la primera semana post exposición al agente lesivo 14 .

 Sin embargo otros autores sugieren exposiciones más prolongadas antes desarrollar esta discrasia sanguínea (desde más de 15 días continuos hasta 3 meses, o consumos esporádicos frecuentes). Su incidencia varía entre 1,6 por un 1 millón de habitantes a 7 por un 1 millón de habitantes y se presenta más frecuentemente en mayores de 65 años .15

**MECANISMOS DE ACCIÓN DE LADIPIRONA IDENTIFICADOS ACTUALMENTE**

El mecanismo de acción de la Dipirona no está completamente dilucidado. Usadaprincipalmente por su efecto antipirético y analgésico, comparte algunas características similares a otros AINES aunque sin las acciones antiinflamatorias de estos.

Su eficacia como antipirético ha sugerido que sus acciones a nivel del sistema nervioso central podrían estar mediadas por la inhibición de cualquier isoforma de la ciclooxigenasa (1 y 2). En este sentido, se considera que la reducción en la síntesis de PGE 2 tiene efectos antipiréticos por sus acciones en el receptor EP 3 ubicado en las neuronas termoreguladoras del hipotálamo anterior en la región preóptica(7) .

Respecto a la escasa evidencia del efecto antiinflamatorio de la Dipirona, se sugiere un mecanismo analgésico diferente al observado con los AINEs. Se ha demostrado que la Dipirona inhibe la activación del canal potencial del receptor transitorio de ankirina 1 (TRPA1) los cuales se han descrito en las neuronas ubicadas en el raíz dorsal de la médula.8

Finalmente, en cuanto al efecto analgésico y antiespasmódico de la Dipirona, se ha descrito que puede estar asociado a la activación de la vía óxido nítrico-GMPc y el ingreso de potasio a la célula hiperpolarizándola, interfiriendo con la señal dolorosa en las neuronas periféricas 9. Se ha evidenciado también que el uso de la dipirona puede mediar efectos analgésicos a través de la inhibición de la adenilatociclasaen la sustancia gris, reduce la antinocicepción.10

**MECANISMOS DESCRITOS PARAEL DESARROLLO DE AGRANULOCITOSIS POR DIPIRONA**

Tradicionalmente, los mecanismos asociados a la agranulocitosis inducida por fármacos han sido clasificados como tóxicos o inmunológicos16 .

Respecto a los mecanismos tóxicos, en 1952 se demostró citotoxicidad de neutrófilos séricos en un paciente que presentó agranulocitosis por aminopirina, sugiriendo que se desarrollaban anticuerpos antineutrófilos dependientes del fármaco que mediaban su rápida destrucción. 18

Respecto a los mecanismos inmunológicos, en 1989 Hagris realizo estudios q lo demostró Tradicionalmente, la formación de complejos inmunes, de haptenos y procesos autoinmunes, son los tres mecanismos descritos en el desarrollo de agranulocitosis mediada por fármacos, que deriva en lisis celular, formación de leucoaglutininas o eliminación reticuloendotelial . Las reacciones de complejos inmunes podrían ser inducidas por anticuerpos, que bajo ciertas circunstancias, formarían complejos con el fármaco. En procesos autoinmunes, autoanticuerpos contra los neutrófilos son producidos como respuesta a que el fármaco inicia una reacción autoinmune.20

Se ha determinado también que uno de los metabolitos de puede interactuar con cadenas de lisina de los neutrófilos y producir lisis de neutrófilos mediada por anticuerpos no sólo en sangre periférica sino también en la médula ósea 21

Respecto al rol de los factores genéticos en pacientes que desarrollaron agranulocitosis, se realizó en Bulgaria un estudio en 1996, midiéndose como variables la fenotipificación de polimorfismos de nacetil transferasas y glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, así como los productos génicos de HLA, grupos sanguíneos Rh, ABO y hemoglobinas y realizando además análisis citogenéticos de aberraciones cromosómicas. La frecuencia de aberraciones cromosómicas y productos génicos también fue más alta en los pacientes que desarrollaron agranulocitosis por dipirona,. No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que desarrollaronagranulocitosis por dipirona y el resto en cuanto a los subtipos de hemoglobina, grupos sanguíneos RH y ABO, así como tampoco para la tasa de actividadde glucosa 6 fofato deshidrogenasa ni para acetiladores rápidos o lentos.22

**ESTIMACIÓN DE RIESGO DE AGRANULOCTIOSIS CON DIPIRONA: ESTADOS UNIDOS, EUROPAY AMÉRICA LATINA**

Estados Unidos

En 1902 el Dr. Philip Brown presentó laprimera descripción de un caso fatal de faringitis mas neutropenia intensa. Moeschlin y colaboradores en 1935 demostraron que el suero obtenido de pacientes sensibles a la aminopirina desarrollaba granulocitopenia transitoria en individuos sanos a los 30 min postexposición.3

El Dr. George Discombe en Junio de 1952 publicó una reseña en la revista British Medical Journal en la que hace un reporte de un caso de agranulocitosis en una mujer que había usado un compuesto con aminopirina. Al final estimó una incidencia de agranulocitosispara los usuarios de aminopirina en 0,8%.

El Dr. Discombe creía que el tiempo de exposición era relevante en el desarrollo de esta enfermedad por lo que agrupo las muestras de estudios europeos con exposiciones mayores o iguales a 14 días que sumaban un total de 1272 pacientes con el riesgo final arriba estimado (aprox 1 de cada 125 usuarios)23

Posterior a esta publicación inició el debate sobre la relación riesgo-beneficio con el uso de este fármaco. Finalmente la FDA prohibió su uso y comercialización en los EEUU en la década en la década de los setenta del siglo pasado (1972).24

Europa

En Octubre de 1986 la revista JAMA publicó las conclusiones del estudio “The International Agranulocytosis and AplasticAnemia Study”, IAAAS . Comparó el uso de analgésicosuna semana previa del día índice (día en que comenzaron los síntomas de la agranulocitosis) entre 221 casos y 1425 controles hospitalarios de una población total cercana a 20 millones de habitantes. El riesgo de agranulocitosis con la dipirona a una semana de su uso fue estimado en 1.1 por 1.000.000 usuarios.12,14,25,27

En Suecia, al igual que en EEUU, fue prohibida la Dipirona en los años setenta del siglo pasado con un estudio inicial que reportó un riesgo para agranulocitosis de 1 en 3000 usuarios calculado para el año 1973.28

En 1995, posterior a los nuevos datos suministrados por el IAAAS, se autorizó nuevamente la formulación de Dipirona en Suecia, para ser retirada nuevamente en el año 1999 por evidenciar un rebrote de casos de agranulocitosis asociado con su uso 29 . En el año 2002, un estudio Sueco recopiló los casos de agranulocitosis relacionados con la Dipirona durante los años que se permitió su reformulación.29

Latinoamérica

El estudio LATIN 12, conducido en Brasil Argentina y México, incluyó a pacientes de clínicas hematológicas con agranulocitosis y buscó posibles asociaciones entre fármacos administrados a estos pacientes y la aparición de agranulocitosis, encontrándose una incidencia total de agranulocitosis de 0.38 casos por millón. Como dato importante estos pacientes consumían medicamentos previamente relacionados con la aparición de agranulocitosis, sobre todo dipirona La agranulocitosis, según este estudio, es una condición muy rara en latinoamérica, que imposibilita la asociación del riesgo con el uso de fármacos individuales, con la excepción de la dipirona.

**CONCLUSIONES**

La Agranulocitosis es una enfermedad rara, que se asocia al uso de la Dipirona, pero la cuantificación de este riesgo aún es debatida. Dada la alta frecuencia de administración de dipirona en nuestro medio y la incidencia dispar de agranulocitosis reportada en diferentes países, se hace necesario tipificar los factores de riesgo individuales y poblacionales para obtener información precisa acerca de los mecanismos de toxicidad de dipirona y así tener herramientas para tomar una decisión terapéutica segura con los pacientes.

Es indudable que existe una relación entre su aparición y el uso de derivados de la Pirazolonas entre estas la Dipirona. El debate ha sido la cuantificación de este riesgo , existiendo incluso reportes que ubican a la Dipirona en un rango de seguridad terapéutica al mismo nivel que el acetaminofén, al haber calculado su riesgo absoluto de mortalidad en 25 muertes por 100 millones de usuarios, similar al paracetamol (que esta en 20) y muy por debajo de la aspirina (185 por 100 millones) y el diclofenaco (592 por 100 millones), las cuales se asocian a complicaciones gastrointestinales, en especial por los sangrados digestivos 30 .

No se han descrito los mecanismos moleculares e inmunológicos que expliquen los efectos tóxicos de la Dipirona y su relación con la aparición de agranulocitosis en una perspectiva causa-efecto, por ejemplo, la presencia de anticuerpos contra neutrófilos podría ser un fenómeno en paralelo y no un fenómeno causal que explique la neutropenia periférica

Así mismo, por ser la agranulocitosis un efecto adverso raro aun entre los expuestos, sin datos claros sobre la relación exposición-riesgo, los estudios que se diseñen paran responder este interrogante deben tener en cuenta el tipo de exposición, las características singulares de la persona expuesta, la duración de la exposición y considerar el riesgo una vez se haya descontinuado su uso. Durante la formulación de la Dipirona se deben tener presentes especialmente sus eventos adversos más frecuentes como hipotensión y reacciones de hipersensibilidad inmediata que la probable aparición de una discrasia sanguínea secundariacon su uso.31

Se han propuesto diversos factores que podrían contribuir con la aparición de la agranulocitosis como lo son la exposición a dosis altas, tratamiento prolongado (más de 14 días), sexo femenino, edad mayor de 65 años, interacciones farmacológicas y predisposición genética.11 (Granulocipeniax Dipirona).

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Arcila-Herrera H, Barragán-Padilla S,Borbolla-Escoboza JR, Canto-SolísA, Castañeda-Hernández G, De León-González M, et al. Consenso de ungrupo de expertos mexicanos, eficacia yseguridad del metamizol (dipirona). GacMedMex. 2004; 140(1):99-101.

2. Huguley CM. Agranulocytosisinduced by dipirone, a hazardousantipyretic and analgesic. JAMA.1964; 189:162-5. DOI:10.1001/jama.1964.03070120060014.

3. Depart O, Majesty H. Many among.Canad Med Ass J. 1964; 91:1229-30.

4. Hinz B, Cheremina O, BachmakovJ,Renner B, Zolk O, Fromm MF, et al.Dipyrone elicits substantial inhibition ofperipheral cyclooxygenases in humans:new insights into the pharmacologyof an old analgesic. FASEB J. 2007;21(10):2343-51. DOI:10.1096/fj.06-8061com

5. United Nations. Consolidated list ofproducts whose consumption and/orsale have been banned, withdrawn,severely restricted or not approved bygovernments fourteenth issue. Econ SocAff. 2005; (Twelf Issue).

6. Abdalla SO, Elouzi AA, Saad SE,Eddin MD, Nagaah T A. Study onthe relationship between geneticpolymorphisms of cytochrome CYP2C19and metabolic bioactivation of dipyrone.J ChemPharm Res. 2014; 6(6):992-9.

7. Malvar DDC, Soares DM, Fabrício ASC,Kanashiro A, MacHado RR, Figueiredo

MJ, et al. The antipyretic effect ofdipyrone is unrelated to inhibition ofPGE 2 synthesis in the hypothalamus. BrJ Pharmacol. 2011;162(6):1401-9. DOI:10.1111/j.1476-5381.2010.01150.x

8. Nassini R, Fusi C, Materazzi S, CoppiE, Tuccinardi T, Marone IM, et al. TheTRPA1 channel mediates the analgesicaction of dipyrone and pyrazolonederivatives. Br J Pharmacol. 2015. DOI:10.1111/bph.13129.

9. dos Santos GG, Dias EV, Teixeira JM,Athie MC, Bonet IJ, Tambeli CH, etal. The analgesic effect of dipyrone inperipheral tissue involves two differentmechanisms: Neuronal KATP channelopening and CB1 receptor activation.Eur J Pharmacol. 2014; 741:3-10. DOI:10.1016/j.ejphar.2014.07.019

10. Crunfli F, Vilela FC, Giusti-Paiva A.Cannabinoid CB 1 receptors mediate theeffects of dipyrone. ClinExpPharmacolPhysiol. 2015; 42(3):246-55. DOI:10.1111/1440-1681.12347

11. Vazquez E, Escobar W, Ramirez K,Vanegas H. A nonopioid analgesicacts upon the PAG-RVM axis toreverse inflammatory hyperalgesia. EurJ Neurosci. 2007;25(2):471-9. DOI:10.1111/j.1460-9568.2007.05280.x

12. Hamerschlak N, Maluf E, BiasiCavalcanti A, Avezum Á, Eluf-NetoJ, PassetoFalcão R, et al. Incidenceand risk factors for agranulocytosis inLatin American countries - The LatinStudy: A multicenter study. Eur J ClinPharmacol. 2008; 64(9):921-9. DOI:10.1007/s00228-008-0513-7.

13. Maj S, Lis Y. The incidence of metamizolesodium-induced agranulocytosis inPoland. J Int Med Res. 2002; 30(5):488-95. DOI: 10.1177/147323000203000504

14. Shapiro S, Issaragrisil S, Kaufman DW,Anderson T, Chansung K, ThamprasitT, et al. Agranulocytosis in Bangkok,Thailand: A predominantly drug-induceddisease with an unusually low incidence.Am J Trop Med Hyg. 1999; 60(4):573-7.

15. Ibañez L, Vidal X, Laporte JR. Population-Based Drug-Induced Agranulocytosis.Arch Intern Med. 2005; 165:869-74.DOI:10.1001/archinte.165.8.869.

16. Tesfa D, Keisu M, and PalmbladJ. Idiosyncratic drug-inducedagranulocytosis: Possible mechanismsand management. Am J Hematol.2009 Jul;84(7):428-34. DOI: 10.1002/ajh.21433.

17. Moeschlin S, Wagner K. AgranulocytosisDue Occurrence of Leukocyte-Agglutinins. Acta Haematol. 1952; 8(1-2):29-41. DOI:10.1159/000204146.

18. Andres E, Noel E, Kurtz JE, LoukiliNH, Kaltenbach G, Maloisel F. Life-threatening idiosyncratic drug-inducedagranulocytosis in elderly patients.Drugs and Aging. 2004; 21(7):427-35.DOI:10.2165/00002512-200421070-00002

19. Hargis JB, La Russa VF, Redmond J,Kessler SW, Wright DG.Agranulocytosisassociated with “Mexican aspirin”(dipyrone): evidence for an autoimmunemechanism affecting multipotentialhematopoietic progenitors. Am. J.Hematol. 1989; 31(3):213-15. DOI:10.1002/ajh.2830310314.

20. Uetrecht JP1, Ma HM, MacKnight E,McClelland R. Oxidation of aminopyrine

by hypochlorite to a reactive dication:Possible implications for aminopyrine-

induceagranulocytosis. Chem ResToxicol 1995; 8(2):226-33. DOI:10.1021/tx00044a007.

21. Garcia S, Canionero M, Lopes G.Dipyrone-induced granulocytopenia: acase for awareness. Pharmacotherapy.2006; 26(3):440-2. DOI: 10.1592/phco.26.3.440.

22. Vlahov V, Bacracheva N, TontchevaD, Naumova E, Mavrudieva M, IlievaP, et al. Genetic factors and risk ofagranulocytosis from metamizol.Pharmacogenetics 1996; 6(1):67-72.

23. Discombe G. Agranulocytosis caused byamidopyrine, an avoidable cause of death.Br Med J. 1952; 1(4771): 1270–1273.

24. Anonimo. Risk of agranulocytosisand aplastic anemia.Jama. JAMA.1986;256(13):1749-1757. DOI:10.1001/jama.1986.03380130077032.

25. Edwards J, McQuay HJ. Dipyroneand agranulocytosis: what is the risk?Lancet. 2002; 360(9344):1438. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/S0140->6736(02)11489-9

26. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosisand other blood dyscrasias associatedwith dipyrone (metamizole). Eur J ClinPharmacol. 2002; 58(4):265-74. DOI:10.1007/s00228-002-0465-2.

27. Théophile H, Bégaud B, Martin K,Laporte JR, Capella D. Incidenceof agranulocytosis in SouthwestFrance. Eur J Epidemiol. 2004;1 9 ( 6 ) : 5 6 3 - 5 . D O I : 1 0 . 1 0 2 3 /B:EJEP.0000032371.97823.85.

28. Böttiger LE, Westerholm B. Drug-induced blood dyscrasias in Sweden. Br

Med J. 1973; 3(5875):339-43.

29. Levy M. Adverse reactions to over-the-counter analgesics: an epidemiologicalevaluation. Agents Actions Suppl. 1988;25:21-31.

30. Andrade SE, Martinez C, Walker AM.Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics.J ClinEpidemiol.1998; 51(12):1357-65. DOI: <http://dx.doi>.org/10.1016/S0895-4356(98)00076-6.

31. Miettinen OS, Caro JJ. Principles ofnonexperimental assessment of excessrisk, with special reference to adversedrug reactions.J ClinEpidemiol.1989;42(4):325-31.