



Hepatotoxicidad y dipirona, un viejo conocido con nuevas aristas

Br. Guillermo Morinelli, Dres. Maite Inthamussu, Federico Garafoni

Introducción

La hepatotoxicidad causada por los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es un fenómeno conocido que ha ocasionado el retiro del mercado de algunos compuestos pertenecientes a este grupo farmacológico. La incidencia estimada de esta patología es menor a 0.1% y presenta serias dificultades diagnósticas. Esto se debe a que es habitual que los individuos consumidores de AINE de forma crónica presenten además patologías que pueden dañar dicho órgano.⁽¹⁾

Dipirona, o indistintamente metamizol (ATC: N02BB02), perteneciente al grupo de las pirazonas, a pesar de su bajo perfil antiinflamatorio, aparece en varias clasificaciones como dentro de este grupo de los AINE. Además, si bien los AINE tienen un mecanismo de acción bien caracterizado de inhibir a las enzimas ciclooxigenasas (COX), encargadas de la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico, el mecanismo de acción de dipirona no ha sido totalmente dilucidado hasta el momento. En esta línea, uno de los puntos de modulación parecería ser la isoenzima COX-3, la cual estando presente en el sistema nervioso central, contribuiría, como consecuencia de su inhibición, al descenso en la síntesis de prostaglandina E2. La disminución en la síntesis de la prostaglandina E2 genera una disminución en la sensibilidad de nociceptores periféricos, disminuyendo su excitabilidad y la neurotransmisión de aferencias dolorosas. Esta prostaglandina también se encuentra implicada en la fisiopatología de la fiebre. Por otro lado, se ha adjudicado a dipirona la capacidad de modular receptores endocannabinoides (CB-1) y opioides. Algunos metabolitos de dipirona también presentan acción agonista sobre receptores CB-1, que participan en la desinhibición de la sustancia gris periacueductal. Esta teoría se sustenta en parte al contrarrestar el efecto mencionado con la administración de naloxona en la sustancia gris periacueductal. También se ha visto que dipirona puede tener efectos espasmolíticos sobre el músculo liso, debido a disminuciones de calcio intracelular a través de la vía del inositol trifosfato. Estos efectos de dipirona explicarían su acción analgésica y su especial utilidad en el tratamiento del dolor cólico.⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾

Dipirona es un fármaco ampliamente utilizado y está aprobado para las siguientes indicaciones según ficha técnica: dolor agudo postoperatorio o postraumático, dolor de tipo cólico, dolor de origen tumoral y fiebre que no responde a otros antitérmicos.⁽³⁾

Dipirona es un profármaco y en el tubo digestivo dipirona se metaboliza a 4-metilaminoantipirina (4-MAA), el cual es un metabolito activo. Este metabolito tiene una vida media de entre 2,5 y 3,5 horas. En el hígado 4-MAA se metaboliza en un segundo metabolito activo, 4-aminoantipirina (4-AA), el cual es metabolizado a otros tres metabolitos inactivos. Las reacciones implicadas en el metabolismo hepático de dipirona incluyen la



desmetilación, oxidación y acetilación. Participan las enzimas del citocromo P450 (CYP), entre estas, 3A4, 2B6, 2C8 y 2C9. El metabolismo de dipirona no es saturable a concentraciones habituales. Los metabolitos de dipirona atraviesan fácilmente la barrera hemato-encefálica.⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾

Los efectos adversos más frecuentes de dipirona son gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. Según reportes de ficha técnica, además de los efectos ya mencionados se destacan reacciones anafilácticas y por su gravedad la agranulocitosis (mediada por inmunoglobulina E). Existen diferencias entre los estudios acerca de la verdadera frecuencia de este efecto adverso. Debido a falta de evidencia que apoye una toxicidad directa de dipirona sobre los granulocitos, se cree que este efecto es mediado por un mecanismo inmunitario. Dipirona también puede causar hipotensión, sobre todo con su administración intravenosa rápida.⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾

La ficha técnica advierte sobre el riesgo de desarrollar hepatitis aguda en individuos en tratamiento con dipirona.

La lesión hepática inducida por fármacos (*DILI*, por sus siglas en inglés) es un tipo de reacción adversa a medicamentos (RAM) bien categorizada. La DILI puede ser asintomática o presentarse con un cuadro clínico de hepatitis, con síntomas como ictericia, astenia, vómitos, entre otros. Si bien la DILI es infrecuente puede ser causa de considerable morbimortalidad en algunos individuos. Representa un desafío diagnóstico importante debido a que su presentación clínica puede ser indistinguible de cualquier otra patología hepática, además de que la polimedicación dificulta la identificación del agente causal. De hecho se lo asume como diagnóstico de exclusión. Existen determinados parámetros bioquímicos que apoyan su diagnóstico, como: alanina aminotransferasa (ALT) mayor o igual a cinco veces su valor límite superior de normalidad (LSN), fosfatasa alcalina (FA) mayor o igual a dos veces su LSN o ALT mayor o igual a 3 veces su LSN concomitante a una elevación de la bilirrubina sérica mayor al doble de su LSN. Es importante destacar que en individuos con lesión hepática previa (y por ende, paraclínica basalmente alterada), en lugar de utilizar el LSN la guía debe ser el valor basal promedio de ese paciente. Otro uso de la bioquímica en el diagnóstico de DILI es la clasificación del patrón lesional. Esto se realiza mediante el cálculo de un cociente "R": $(ALT/LSN)/(FA/LSN)$. El cociente puede resultar mayor a 5, menor a 2 o tener un resultado intermedio, lo cual se interpreta como patrón de daño hepatocelular, colestásico, o mixto respectivamente. Si bien la biopsia hepática podría ser útil en apoyar el diagnóstico y evaluar la severidad, es la bioquímica la que determina el patrón lesional.⁽⁶⁾

El consenso entre hepatólogos experimentados es considerado el "gold estándar" para establecer el diagnóstico de DILI. Por razones obvias esto resulta impráctico, por lo que es inevitable recurrir a algoritmos diagnósticos. El consenso de 2011 recomienda el uso del algoritmo "Roussel Uclaf Causality Assessment Method"(RUCAM), el cual, a pesar de sus limitaciones, ha demostrado un buen rendimiento en términos de especificidad y



sensibilidad. Éste y una minuciosa historia clínica, incluyendo una correcta anamnesis farmacológica, son claves para la aproximación diagnóstica de DILI. ⁽⁶⁾

Hepatotoxicidad por dipirona

Dado que no se conocen con exactitud los mecanismos por los cuales dipirona puede asociarse a hepatotoxicidad, considerar el efecto de alguno de sus "congéneres" podría arrojar luz sobre dicho mecanismo. De este modo, parecería ser que el metabolismo hepático de los fármacos podría contribuir a la hepatotoxicidad. Las reacciones de oxidación llevadas a cabo mediante enzimas del citocromo P450 pueden generar metabolitos tóxicos a partir de sustancias más inocuas. Un ejemplo típico de esto es paracetamol, cuya oxidación a partir de enzimas del CYP450 genera el metabolito N-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI). Este metabolito es clave en la patogenia de toxicidad hepática por paracetamol. Otros mecanismo por el que se produce hepatotoxicidad vinculada al metabolismo de los fármacos está dado por la producción de quinonas, como es el caso de diclofenac durante reacciones de fase I. Otros son capaces de inhibir las bombas transportadoras de bilis llevando a la acumulación de la misma en el hepatocito, produciendo daño mitocondrial y apoptosis. ⁽⁷⁾⁽⁸⁾

Las reacciones de hepatotoxicidad ocasionadas por AINE (excluido paracetamol) son de tipo idiosincrático con un patrón lesional hepatocelular y no dependen del grupo químico. Los agentes más comúnmente implicados son diclofenac y sulindac. Dipirona cuenta con un extenso metabolismo hepático, lo que hace plausible un efecto tóxico sobre el órgano. Como ya fue mencionado, las reacciones de fase I pueden producir metabolitos tóxicos. ⁽⁹⁾

Actualización de la evidencia sobre hepatotoxicidad por dipirona

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed con los siguientes términos: ("Dipyrona"[Mesh] OR methamizol*[tiab] OR metamizol*[tiab]) AND ("Chemical and Drug Induced Liver Injury"[Mesh] OR "Toxic hepatitis"[tiab] OR "Drug Induced Liver Injury"[tiab] OR liver injury*[tiab] OR "liver failure"[tiab])" para actualizar la evidencia disponible sobre la hepatotoxicidad inducida por dipirona. No hubo restricciones por período de tiempo ni tipo de estudio para realizar la búsqueda.

Se hallaron 25 resultados, de los cuales se seleccionaron 13 en función del objetivo planteado.

Un estudio reciente llevado a cabo en un hospital universitario en Hamburgo analizó la hepatotoxicidad potencial por dipirona. El mismo analizó 154 individuos retrospectivamente con DILI no asociada a paracetamol asistidos en el centro hospitalario desde 2008 hasta 2017. La presencia de DILI se definió mediante parámetros paraclínicos. Los investigadores



determinaron la causalidad utilizando el score de RUCAM y excluyeron múltiples causas alternativas de injuria hepática. Dicho estudio identificó a dipirona como el segundo agente con mayor cantidad de casos de DILI asociados, siendo responsable de 15% del total. La mediana del score RUCAM fue de 7 (probable causalidad), aunque 4 casos fueron considerados de alta probabilidad. Estos últimos fueron accidentalmente reexpuestos al fármaco, lo cual volvió a causar episodios de hepatitis aguda con ictericia. También cabe destacar que 26% de los individuos con DILI asociada a dipirona estaban recibiendo concomitantemente otro fármaco (duloxetina, levetiracetam, atorvastatina, diclofenac, amoxicilina-clavulánico o ibuprofeno) potencialmente hepatotóxico.⁽¹⁰⁾

La latencia mediana entre la administración de dipirona y la aparición de signos clínicos o paraclínicos de DILI fue de 4 semanas. El patrón bioquímico predominante (61%) fue el de injuria hepatocelular, siendo menos frecuentes el mixto y el colestásico. Al 74% de los individuos con DILI asociada a dipirona se les realizó una biopsia hepática, identificando mayoritariamente un patrón de inflamación hepática moderada a severa con infiltrado linfocitario. El infiltrado de eosinófilos fue poco frecuente. El 50% de los individuos presentó anticuerpos antinucleares positivos. Estos hallazgos apoyan una patogenia inmunomediada de la hepatotoxicidad por dipirona.⁽¹⁰⁾

Otro estudio de similares características fue llevado a cabo en el Hospital Universitario de Múnich, con 383 individuos incluidos entre 2013 y 2020. De estos, 32 individuos padecieron DILI posiblemente atribuida a dipirona. Sin embargo, en la mayoría de los individuos no se pudo descartar medicamentos concomitantes como otra causa de DILI. Tres individuos fueron accidentalmente reexpuestos a dipirona y presentaron otro episodio de DILI.⁽¹¹⁾

Un estudio observacional, retrospectivo, utilizó la base de datos Intercontinental Medical Statistics (IMS)[®] Disease Analyzer Germany para analizar las prescripciones de dipirona en Alemania, con la cual analizaron la prescripción de dipirona desde 2009 hasta el 2018. Se analizaron los registros de los individuos durante 90 días posteriores a la prescripción de dipirona o paracetamol, perteneciendo estos últimos al grupo control. Se excluyeron los individuos en los que la hepatotoxicidad estuviese explicada por otras causas. Los eventos considerados en el estudio fueron diversas condiciones hepáticas sin un diagnóstico etiológico, descartando las presentaciones que concomitantemente desarrollaban patología de la vía biliar o pancreática. Los investigadores analizaron los datos utilizando una regresión de Cox multivariable, comparando los grupos y ajustando los datos obtenidos según algunas variables identificadas como confundentes (alcoholismo, etc). Los investigadores identificaron un riesgo aumentado de hepatotoxicidad con el uso de dipirona comparado con paracetamol (HR 1.69, IC al 95% 1.46-1.97). Aun así, el estudio cuenta con limitaciones que obligan a interpretar los resultados con cautela, entre estos, mayor edad y un mayor número de comorbilidades.

Existen reportes de casos en la literatura sobre el potencial hepatotóxico de dipirona, que están en línea con los resultados anteriormente mencionados. En dos de estos casos la etiología inmunomediada del cuadro fue confirmada mediante un test de transformación linfoblástica que evidenció sensibilización a dipirona o a sus metabolitos. Aun así, este test



no es infalible. No existe ningún test de laboratorio específico, suficientemente validado, que permita realizar el diagnóstico de DILI^(12, 9, 13, 14, 15,16)

Conclusiones

Dipirona es un fármaco ampliamente utilizado en nuestro país a todo nivel asistencial. Las consideraciones sobre la seguridad de dipirona se vuelven tanto más importantes al recordar que el mismo es de venta libre. El potencial hepatotóxico de dipirona ha pasado prácticamente desapercibido en los cien años desde el inicio de su comercialización, y el estudio del mismo aún es un fenómeno poco conocido, que a pesar de ello presenta un aumento de la evidencia disponible en los últimos años.

Reconocer y buscar la hepatotoxicidad de los fármacos, el cual es un diagnóstico de exclusión, es de suma importancia a la hora de monitorizar las terapéuticas implementadas y para mantener un rol activo en cuanto a la aparición de eventos adversos.

Bibliografía

1. Holubek, W.J. (2019). Nonsteroidal antiinflammatory drugs en Nelson, L.S., Howland, M.A., Lewin, N.A., Smith, S.W., Goldfrank, L.R., Hoffman, R.S. (Eds), *Goldfrank's Toxicologic Emergencies* (11ava ed., Vol. 1, pp. 511–518). McGraw-Hill Education.
2. Fera, M. (2014). Fármacos analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos en Flórez, J., Armijo, J.A., Mediavilla, Á. (Eds), *Farmacología Humana* (6ta ed., Vol. 1, pp. 348–374). Elsevier Masson.
3. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (Febrero 2022). *FICHA TÉCNICA METAMIZOL NORMON 500 MG/ML GOTAS ORALES EN SOLUCIÓN EFG*. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83494/FT_83494.html
4. Jasiocka, A., Maślanka, T., & Jaroszewski, J. J. (2014). Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish journal of veterinary sciences*, 17(1), 207–214. <https://doi.org/10.2478/pjvs-2014-0030>
5. Schubert, C., Desai, M., Patwardhan, M., Lievano, F., Islam, S. S., Chand, D. H., Bacher, H. P., Green, S. P., Shabbir, A., Fareed, J., & Mathew, V. (2019). Evaluación de la causalidad y ejemplos de reacciones adversas a medicamentos (lesión hepática inducida por fármacos, reacciones renales, reacciones cutáneas y eventos adversos cardiovasculares mayores). En Doan, T., Lievano, F., Bhattacharya, M., Scarazzini, L., Renz C. (Eds.), *Farmacovigilancia. Un enfoque práctico* (pp. 47-67). Elsevier.



6. Aithal, G. P., Watkins, P. B., Andrade, R. J., Larrey, D., Molokhia, M., Takikawa, H., Hunt, C. M., Wilke, R. A., Avigan, M., Kaplowitz, N., Bjornsson, E., & Daly, A. K. (2011). Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 89(6), 806–815. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.58>
7. Antoine, D. J., Williams, D. P., & Park, B. K. (2008). Understanding the role of reactive metabolites in drug-induced hepatotoxicity: state of the science. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 4(11), 1415–1427. <https://doi.org/10.1517/17425255.4.11.1415>
8. Andrade, R. J., Chalasani, N., Björnsson, E. S., Suzuki, A., Kullak-Ublick, G. A., Watkins, P. B., Devarbhavi, H., Merz, M., Lucena, M. I., Kaplowitz, N., & Aithal, G. P. (2019). Drug-induced liver injury. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 58. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0105-0>
9. Lutz M. (2019). Metamizole (Dipyrone) and the Liver: A Review of the Literature. *Journal of clinical pharmacology*, 59(11), 1433–1442. <https://doi.org/10.1002/jcph.1512>
10. Sebode, M., Reike-Kunze, M., Weidemann, S., Zenouzi, R., Hartl, J., Peiseler, M., Liwinski, T., Schulz, L., Weiler-Normann, C., Sterneck, M., Lohse, A. W., & Schramm, C. (2020). Metamizole: An underrated agent causing severe idiosyncratic drug-induced liver injury. *British journal of clinical pharmacology*, 86(7), 1406–1415. <https://doi.org/10.1111/bcp.14254>
11. Weber, S., Benesic, A., Neumann, J., & Gerbes, A. L. (2021). Liver Injury Associated with Metamizole Exposure: Features of an Underestimated Adverse Event. *Drug safety*, 44(6), 669–680. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01049-z>
12. Hedenmalm, K., Pacurariu, A., Slattery, J., Kurz, X., Candore, G., & Flynn, R. (2021). Is There an Increased Risk of Hepatotoxicity with Metamizole? A Comparative Cohort Study in Incident Users. *Drug safety*, 44(9), 973–985. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01087-7>
13. Preveden, N., Liechti, M. E., Oetli, T., & Erb, S. (2022). Metamizole as a Rare Cause of Drug-Induced Liver Injury. *European journal of case reports in internal medicine*, 9(5), 003349. https://doi.org/10.12890/2022_003349
14. Krisai, P., Rudin, D., Grünig, D., Scherer, K., Pichler, W., Terracciano, L., & Krähenbühl, S. (2019). Acute Liver Failure in a Patient Treated With Metamizole. *Frontiers in pharmacology*, 10, 996. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00996>



Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Volumen 13 No.3

Diciembre 2022

BOLETÍN FARMACOLÓGICO

15. Liu, J., Dai, X. L., Zhou, X. J., Gu, B. H., Yang, Z. H., & Lai, J. (2021). Metamizole-induced acute liver failure in a boy. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 45(4), 101570. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.11.002>
16. DILI: Weber, S., & Gerbes, A. L. (2022). Challenges and Future of Drug-Induced Liver Injury Research-Laboratory Tests. *International journal of molecular sciences*, 23(11), 6049. <https://doi.org/10.3390/ijms23116049>