



ELSEVIER

Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Reporte de caso

Reacción de anafilaxia grave por dipirona sin antecedente de hipersensibilidad.

Informe de caso



Jorge Enrique Machado-Alba^{a,*}, Sivia Fernanda Urbano-Garzón^a,
Yeinson Nabor Gallo-Gómez^a, Sergio Zuluaga^b, Yuly Henao^b
e Ilsa Yadira Parrado-Fajardo^b

^a Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Universidad Tecnológica de Pereira-Audifarma S.A., Pereira, Colombia

^b Gerencia de Farmacoepidemiología Audifarma S.A., Pereira, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de marzo de 2015

Aceptado el 5 de noviembre de 2015

On-line el 27 de mayo de 2016

Palabras clave:

Dipirona

Anafilaxia

Farmacovigilancia

Efectos colaterales y reacciones

adversas relacionados con

medicamentos

Hipersensibilidad a medicamentos

R E S U M E N

Introducción: La seguridad de la dipirona ha sido objeto de numerosos debates, ya que pueden aparecer reacciones alérgicas graves cuya incidencia estimada es de 1 en 5.000 administraciones parenterales.

Hallazgos clínicos: Se reporta un caso de una paciente que luego de una infusión con dipirona presenta tos, prurito faríngeo, disnea, cianosis generalizada y deterioro del estado de consciencia. Se hizo el diagnóstico de shock anafiláctico sin antecedentes previos de hipersensibilidad al medicamento que, a pesar del tratamiento con intubación orotraqueal, adrenalina, hidrocortisona, cloruro de sodio y bicarbonato de sodio, resultó fatal.

Conclusión: Pueden presentarse casos de grave hipersensibilidad en pacientes sin antecedentes de esta, lo que hace importante reconocer este riesgo en nuestros pacientes.

© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Severe anaphylaxis reaction by dipyrone without a history of hypersensitivity. Case report

A B S T R A C T

Introduction: The safety of dipyrone has been the subject of several debates; severe allergic reaction can occur; its incidence is 1 in 5.000 parenteral administrations.

Clinical findings: A case of a patient who following an infusion with dipyrone has a cough, pharyngeal pruritus, dyspnea, cyanosis and generalized impairment of consciousness. The diagnosis of anaphylactic shock by dipyrone in a patient without hypersensitivity precedent is reported, despite treatment with endotracheal intubation, adrenaline, hydrocortisone, sodium chloride and sodium bicarbonate, which proved fatal.

Keywords:

Dipyrone

Anaphylaxis

Pharmacovigilance

Drug-related side effects and

adverse reactions

Drug hypersensitivity

* Autor para correspondencia. Calle 105 N.° 14-140. Pereira, Colombia.

Correo electrónico: machado@utp.edu.co (J.E. Machado-Alba).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2015.11.010>

0120-3347/© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusion: Serious cases of hypersensitivity may occur in patients with no history of it; it is important recognized this risk in our patients.

© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La dipirona (metamizol), derivado de la pirazolona, es un analgésico no opioide utilizado para el tratamiento del dolor agudo y crónico. Actúa posiblemente a nivel espinal, supraespinal y en el tejido traumatizado. Se cree que inhibe especialmente la isoenzima ciclooxigenasa-3 en el sistema nervioso central. Tiene propiedades antiespasmódicas relajando el músculo liso y efectos antipiréticos a nivel del centro hipotalámico termorregulador^{1,2}.

Sin embargo, su seguridad genera numerosos debates por su asociación con agranulocitosis y anafilaxia, por lo cual está prohibida en países como Estados Unidos, mientras en otros es de venta libre y ampliamente utilizado ya que es costo-efectivo y puede administrarse por diferentes vías^{1,2}. Pueden aparecer, aunque en poca frecuencia, reacciones alérgicas tan graves y letales como shock anafiláctico y síndrome de Stevens-Johnson, incluso con desenlaces fatales^{1,3}.

Descripción del caso

Información de paciente e historial médico

Paciente de 72 años de edad, de sexo femenino, mestiza, con cuadro clínico de 12 h de evolución caracterizado por malestar general, mialgias, artralgias principalmente en rodillas, poliuria y fiebre no cuantificada. Antecedente médico de hipertensión arterial tratada con 25 mg de captopril cada día; quirúrgico de resección de lipoma y cirugía ocular no especificada; además exfumadora. Consultó a la misma clínica 4 meses antes con fiebre e infección de vías urinarias, tratada con 1 g de dipirona por vía intravenosa (IV) en única dosis intrahospitalaria y dada de alta con acetaminofén y ciprofloxacina, sin ninguna reacción adversa medicamentosa.

Hallazgos clínicos

Ingresó con 150/80 mmHg de presión arterial, frecuencia cardíaca de 110 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 20 respiraciones por minuto, temperatura de 38,5 °C, consciente, orientada, sin otros hallazgos en el examen físico. Solamente se hizo el diagnóstico de infección de vías urinarias y de síndrome febril. Los exámenes paraclínicos se describen en la [tabla 1](#). No se alcanzó a realizar el uroanálisis.

Intervención terapéutica

Se administró 1 g de dipirona en 250 ml de cloruro de sodio 0,9% IV y al pasar menos de 20 ml de la solución, durante los primeros 2 min de iniciada la infusión, la

Tabla 1 – Resultados de paraclínicos de ingreso de una paciente con shock anafiláctico por dipirona en una clínica de tercer nivel

Examen paraclínico	Valor
<i>Hemograma y leucograma</i>	
Recuento de glóbulos blancos (por mL)	16.330
Recuento de glóbulos rojos (por mL)	4.760.000
Hemoglobina (g/dl)	14,11
Hematocrito (%)	40,1
Volumen corpuscular medio (fl)	84,2
MCH (pg)	29,6
MCHC (g/dl)	35,2
Recuento de plaquetas (por mL)	209.000
Linfocitos (%)	4,6
Monocitos (%)	3,5
Neutrófilos (%)	91,7
Eosinófilos (%)	0,1
Basófilos (%)	0,1
Linfocitos	800
Monocitos	600
Neutrófilos	15.000
Eosinófilos	0
Basófilos	0
RDW-CV (%)	14
MPV (fL)	10,5
<i>Química sanguínea</i>	
Creatinina (mg/dL)	0,51
Glucemia (mg/dL)	165
Nitrógeno ureico (mg/dL)	9,8
Proteína C reactiva (mg/L)	11,8

Fuente: autores.

paciente refirió prurito en la extremidad donde se encontraba el acceso venoso; posteriormente presentó tos, prurito faríngeo seguido de disnea, cianosis generalizada y deterioro del estado de consciencia, con pupilas poco reactivas a la luz. Inmediatamente se suspendió la infusión pero la paciente entró en paro cardiorrespiratorio, por lo que se inició reanimación cardiopulmonar. Se realizó ventilación con dispositivo bolsa-válvula-máscara y posteriormente intubación orotraqueal.

Intervención farmacológica

Se administró adrenalina 1 mg IV cada 5 min hasta totalizar 5 dosis, hidrocortisona 200 mg y 500 ml de cloruro de sodio 0,9% IV; adicionalmente se realizó cardioversión en 3 ocasiones y aplicación de 300 mg IV de amiodarona por presencia de fibrilación ventricular fina; luego se decidió aplicar 50 mEq de bicarbonato de sodio considerando una acidosis, pero tras 40 min de reanimación no se logró retorno a ritmo de circulación espontánea; sin reflejos del tallo cerebral y con ritmo

idioventricular en el monitor electrocardiográfico, se declaró fallecida.

Consentimiento informado

Para obtener la información se obtuvo el consentimiento informado de la familia de la paciente. El siguiente reporte se clasifica como investigación sin riesgo según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y se respetan los principios de beneficencia y confidencialidad dados por la Declaración de Helsinki.

Discusión

La dipirona puede ser utilizada para dolores de diferente origen, su efecto espasmolítico es aprovechado en dolor tipo cólico y es un antipirético útil en adultos y niños². La incidencia de reacciones anafilácticas se ha estimado en alrededor de 1:5.000 administraciones parenterales²; estas pueden desarrollarse inmediatamente u horas más tarde, sin depender de la dosis administrada, incluso se han dado raros casos sin antecedente de reacción adversa alguna². Un estudio demostró un riesgo relativamente bajo de reacciones anafilácticas agudas intrahospitalarias asociadas con dipirona, similar al acetaminofén. No obstante, informes describen reacciones alérgicas graves, algunas con desenlace fatal, como el ocurrido en este caso³⁻⁵.

El mecanismo de generación de este grave trastorno por dipirona puede ser debido a una reacción anafiláctica mediada por anticuerpos tipo IgE o una reacción anafilactoide mediada por liberación de histamina de manera inespecífica². La anafilaxia es una reacción alérgica de afectación multisistémica; los casos graves pueden resultar en obstrucción completa de la vía respiratoria y colapso cardiovascular por shock vasogénico⁶. La anafilaxia es responsable de una morbilidad considerable y mortalidad potencialmente evitable⁷. Los primeros síntomas a menudo son inespecíficos: taquicardia, eritema, urticaria, prurito difuso o localizado y sensación de muerte inminente. Hay compromiso de la vía respiratoria como rinitis y tos. A medida que el compromiso respiratorio es más severo, el edema de las vías aéreas superiores puede causar estridor y en las inferiores ocasionar sibilancias^{6,8}.

El colapso cardiovascular es común en la anafilaxia grave, si no se corrige rápidamente; la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad capilar causan disminución de la precarga e hipovolemia relativa, que puede conducir rápidamente a paro cardíaco. La isquemia miocárdica, el infarto agudo de miocardio (IAM), las arritmias y la depresión cardiovascular también pueden contribuir al deterioro hemodinámico rápido y al paro cardíaco. Además, la disfunción cardíaca puede ser el resultado de una enfermedad subyacente, donde cabe considerar la sepsis o el desarrollo de la isquemia miocárdica debido a la hipotensión o la aparición coincidente de un síndrome coronario agudo debido a vasoespasmo secundario a reacción alérgica (síndrome de Kounis)^{6,9}, que como shock cardiogénico es extremadamente infrecuente, pues por lo general se presenta como una angina inestable¹⁰. Debido a la evidencia limitada, la gestión de un paro cardíaco

secundario a la anafilaxia se debe tratar según la guía estándar de reanimación vigente acompañado del tratamiento de anafilaxia⁶. Es crítico iniciar inmediatamente la reanimación cardiopulmonar y no retrasar el manejo de vía aérea avanzada debido al rápido desarrollo de edema orofaríngeo o laríngeo⁶.

En caso de que exista una vía venosa permeable, es razonable considerar la ruta IV como una alternativa para la administración de epinefrina en el shock anafiláctico; la dosis recomendada, 0,2-0,5 mg, puede repetirse cada 5 a 15 min en ausencia de mejoría clínica⁶. Además, la reposición de volumen es imprescindible, con un bolo de 20 a 30 ml/kg de peso del paciente usando cristaloides isotónicos para mantener una presión arterial sistólica > 90 mmHg⁶.

No existen estudios clínicos aleatorizados que evalúen el uso de otros agentes terapéuticos en el shock anafiláctico y en el paro cardíaco, pero el empleo adyuvante de forma simultánea de antihistamínicos, β_2 -agonistas y corticoides sistémicos por vía IV han resultado exitosos en el manejo de estos pacientes⁶. Los antihistamínicos son más lentos en el inicio de la acción y tienen poco efecto sobre la presión arterial. Se ha utilizado la difenhidramina (antagonista H_1) a una dosis de 25-50 mg intramuscular o por infusión IV lenta. Se ha informado de que el tratamiento con una combinación de antagonistas H_1 y H_2 puede ser más eficaz en la atenuación de las manifestaciones que el tratamiento con uno solo, y se puede considerar 1 mg/kg de ranitidina parenteral⁶. Los glucocorticoides como metilprednisolona (1-2 mg/kg) o hidrocortisona (200 mg) no han demostrado ser eficaces para el tratamiento agudo de la anafilaxia, pero podrían, teóricamente, evitar la anafilaxia prolongada⁷. Los β_2 -agonistas inhalados se pueden dar a los pacientes con sibilancias, dificultad respiratoria o tos, especialmente cuando el broncoespasmo no responde a la adrenalina⁷.

Limitaciones

Dado el rápido desenlace que tuvo este caso, no fue posible evaluar si la paciente tenía evidencia de una sepsis mediante hemocultivos o de infarto agudo de miocardio mediante marcadores enzimáticos.

Conclusión

Debe considerarse el diagnóstico diferencial con el síndrome de Kounis y con el agravamiento de una sepsis a consecuencia de la hipotensión asociada al uso de dipirona. Sin embargo, se han reportado algunos pocos casos de anafilaxia grave en pacientes que no tenían previamente un antecedente de hipersensibilidad, por lo que se consideró que el cuadro correspondió a un evento asociado a la dipirona, que por ser un analgésico de tan amplio uso en nuestro país amerita ser reportado para que el personal sanitario reconozca este riesgo en sus pacientes, esté alerta ante cualquier señal de respuesta alérgica al medicamento y emprenda oportunamente el manejo adecuado.

Lecciones principales

Es posible que se presenten casos de shock anafiláctico secundario a la aplicación de dipirona en pacientes sin antecedente previo de hipersensibilidad, lo cual es una condición poco frecuente, pero muy relevante clínicamente debido a la severidad que puede tener.

Declaración bioética

El reporte de caso se hizo bajo consentimiento informado de la familia, según la resolución N.º 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, garantizando la confidencialidad de los datos de la paciente según los principios de la Declaración de Helsinki.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento

El trabajo fue financiado por Universidad Tecnológica de Pereira y Audifarma S.A.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Stamer UM, Soehlea M, Park TW, Fischera M, Stubera F. Anaphylactic reaction after intravenous dipyrone. *Acute Pain*. 2007;9:221-7.
2. Nikolova I, Tencheva J, Voinikov J, Petkova V, Benbasat N, Danchev N. Metamizole: A review profile of a well-known «forgotten» drug. Part I: pharmaceutical and nonclinical profile. *Biotechnol & Biotechnol Eq*. 2012;26:3329-37.
3. Machalett H. Case report on an anaphylactic shock following intravenous administration of analgin (sodium noraminophenazonemethanesulfonate) with fatal outcome. *Z Arztl Fortbild (Jena)*. 1978;72:280-2.
4. International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis. Risk of anaphylaxis in a hospital population in relation to the use of various drugs: An international study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2003;12:195-202.
5. Hernandez C, Aragonés N, Estanyol N, Bartra J, Castillo I, Villalonga A. Two cases of anaphylactic shock after metamizol given during postoperative recovery. *Rev Esp Anaesthesiol Reanim*. 2004;51:168-9.
6. Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, Donnino M, Sinz E, Lavonas EJ, et al. Part 12: Cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122:S829-61.
7. Alrasbi M, Sheikh A. Comparison of international guidelines for the emergency medical management of anaphylaxis. *Allergy*. 2007;62:838-41.
8. Williams KW, Sharma HP. Anaphylaxis and Urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35:199-219.
9. Martínez Juste JF, Ruiz Garces T, Gonzalez Enguita R, Cia Blasco P, Altemir Trallero J. Cardiac complications in a metamizole-induced type I Kounis syndrome. *Rev Bras Anesthesiol*. 2016;66:194-6.
10. Garcipérez de Vargas FJ, Mendoza J, Sánchez-Calderón P, Ortiz C, Porro R, Mogollón-Jiménez MV. Cardiogenic shock secondary to metamizole-induced type II Kounis syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:1138-9.