

## Indicación del metamizol en pacientes con dengue clásico y dengue hemorrágico

Arturo Rojas Rosaldo,\* Rocío Toledo Almaraz,\*\* María del Socorro Rojas Rosaldo\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** el dengue es una infección viral endémica del sureste mexicano. Generalmente provoca fiebre incapacitante con mialgias y artralgias, y su tratamiento farmacológico está conformado por analgésicos, frecuentemente paracetamol.

**Objetivo:** determinar la utilidad e inocuidad del metamizol en pacientes con dengue clásico y dengue hemorrágico.

**Pacientes y método:** se evaluaron 50 casos de dengue clásico y hemorrágico durante un año (enero a diciembre del 2005), los cuales se diagnosticaron por criterios clínicos y se confirmaron por la detección de anticuerpos antidengue IgM. Los pacientes recibieron metamizol como medicamento de primera elección, independientemente del nivel de trombocitopenia, leucopenia y manifestaciones hemorrágicas. Desde el inicio del estudio hasta la remisión de los síntomas y la normalización de las concentraciones de plaquetas y leucocitos en la sangre a los pacientes se les realizaron exámenes de laboratorio, como: hemograma, plaquetas, AST y examen general de orina.

**Resultados:** cuatro pacientes (8%) cumplieron con los criterios de dengue hemorrágico y 46 (92%) de dengue clásico; 31 eran mujeres. Al inicio del estudio cuarenta pacientes (80%) tuvieron leucopenia debajo de 5,000; el 80% mostró plaquetas debajo de 100,000 y 14 (28%) tuvieron menos de 50,000. La AST estuvo alta ( $> 2$  veces del valor normal) en 38 pacientes (76%). Todos toleraron las dosis de metamizol; 32 (64%) tuvieron promedio de cuatro a ocho días de ingestión y los pacientes con dengue hemorrágico recibieron metamizol de forma intravenosa. Todos tuvieron buena respuesta clínica sin reacciones adversas.

**Conclusión:** el metamizol es inocuo en pacientes con dengue clásico y dengue hemorrágico. Puede considerarse de primera elección para esta enfermedad.

**Palabras clave:** dengue clásico, dengue hemorrágico, metamizol, anticuerpos antidengue IgM, trombocitopenia, leucopenia.

### ABSTRACT

**Background:** Dengue is an endemic viral disease in Coatzacoalcos, Ver. México. It causes fever, plus severe joint and muscle pain. Its pharmacological treatment is a simple "over-the counter" pain reducing drug, usually paracetamol.

**Objective:** To assess the correct usage and safety of administrating metamizol to patients with dengue fever (DF) and dengue hemorrhagic fever (DHF).

**Patients and methods:** We observed and kept record of 50 DF and DHF cases through out a one year period from January 2005 to December 2005. Each case was diagnosed by clinical findings and specific blood test for detection of anti-dengue IgM and anti-dengue IgG antibodies. All patients were treated with metamizol regardless of thrombocitopenia and leukopenia and hemorrhagic manifestations. All of the patients were studied by hemograms including thrombocyte and leukocyte counts and urinary test and also aspartate aminotransferase from the beginning to remission.

**Results:** 4 patients (8%) fulfilled the criteria of DHF; 46 patients had classic dengue fever (92%); 19 cases were male and 31 cases were female. 40 cases (80%) showed a leukocyte count below 5,000 and 40 cases showed thrombocyte count below 100,000; 14 of them (28%) had platelets below 50,000 at the beginning of the study. The AST level was high (2 times above normal) in 38 cases (76%). All patients tolerated metamizol, 32 of them took it 4 to 8 days (64%) and 4 patients with dengue hemorrhagic fever were given metamizol intravenously. All 50 patients showed excellent clinical response to the drug, there were no collateral reactions.

**Conclusion:** Metamizol is safe and effective treatment in patients with dengue fever and dengue hemorrhagic fever and it could be used as first regimen in these patients.

**Key words:** dengue fever, dengue hemorrhagic fever, metamizol, anti-dengue IgM and IgG antibodies, thrombocytopenia, leukopenia.

\* Servicio de medicina interna.

\*\* Laboratorio clínico.

Centro Médico SEMEDIS, Veracruz.

Correspondencia: Dr. Arturo Rojas Rosaldo. Avenida Revolución 520, colonia Centro, CP 96400, Coatzacoalcos, Veracruz. México.

Recibido: febrero, 2006. Aceptado: abril, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

**E**l dengue es una infección provocada por un virus de la familia de los flavivirus y se transmite por mosquitos, el principal es el *Aedes aegypti*. Actualmente se reconocen cuatro serotipos del virus del dengue (DEN 1, 2, 3 y 4) como factores que originan esta enfermedad.<sup>1</sup> En las últimas décadas se incrementó la incidencia de fiebre por dengue en algunas regiones del continente

americano. En el año de 1980 se reportaron aproximadamente 400 mil casos y para 1998 hay reportes de más de 700,000 casos. Específicamente en el año 2001 en Centro América y México se reportaron 1,200 casos de dengue hemorrágico y cerca de 35 mil de dengue clásico; todos se confirmaron. En México, en el estado de Veracruz, hubo más de un caso por cada 100,000 habitantes.<sup>2</sup>

En la última década, en el sureste mexicano, específicamente en Coatzacoalcos, Veracruz, aumentó la incidencia de dengue. Sus manifestaciones clínicas son: a) síndrome febril no especificado, b) fiebre de dengue, c) fiebre hemorrágica de dengue y d) síndrome de choque de dengue.<sup>3</sup>

Las manifestaciones clínicas más comunes son la fiebre persistente y el ataque al estado general, primordialmente con cefalea, mialgias, artralgias, hiporexia y dolor retroocular. Pese a su naturaleza benigna y de alivio espontáneo, la incapacidad física que produce durante varios días es significativa; por lo tanto, el uso de antipiréticos se ha convertido en una de las medidas básicas en el tratamiento de estos pacientes. Tradicionalmente el paracetamol es el medicamento de elección, ya que la aspirina está contraindicada por el potencial y la naturaleza hemorrágica del padecimiento.<sup>4</sup> Los pacientes han requerido grandes dosis de paracetamol, ya que la fiebre es persistente e intensa durante varios días.

En los últimos 10 años, en este servicio médico se prescribió metamizol sódico para la mayoría de los casos de fiebre por dengue, debido a su potente efecto analgésico y antipirético.<sup>5</sup> Se observó buena respuesta clínica e inocuidad. Por lo tanto, y al no contar con estudios previos que evalúen el uso de este medicamento para disminuir los síntomas del dengue, se realizó este estudio observacional, prospectivo y abierto, en el cual se utilizó metamizol sódico en casos de dengue clásico y dengue hemorrágico confirmados por estudios serológicos, con el propósito de evaluar la inocuidad clínica y hematológica del medicamento.

## PACIENTES Y MÉTODO

Este estudio se realizó en el servicio de medicina interna y laboratorio clínico de la Clínica-Hospital SEMEDIS (Servicio Médico Integral del Sureste) en

Coatzacoalcos, Veracruz. Se incluyeron 50 pacientes que llenaron los criterios clínicos y de laboratorio de fiebre por dengue en el periodo de enero a diciembre del 2005.

Al principio, a todos los pacientes con padecimiento agudo febril compatible con caso sospechoso de dengue se les realizaron estudios de laboratorio, como: biometría hemática completa, incluyendo cuenta plaquetaria, aminotransferasas, examen general de orina, reacciones febriles y detección de anticuerpos antidengue IgM e IgG.

Los pacientes cuyo cuadro clínico y resultados de laboratorio llenaron los criterios de dengue clásico y dengue hemorrágico recibieron tratamiento convencional con medidas generales de hidratación oral o parenteral, según el caso y conforme a las normas establecidas.<sup>3</sup> También, recibieron metamizol sódico a dosis de 500 mg por vía oral cada seis horas según la fiebre y el dolor. En los casos de vía parenteral recibieron 1 g, de manera intravenosa, cada seis horas. Se utilizó la marca comercial Neomelubrina Aventis, debido a su familiaridad, experiencia previa, conocimiento en México y para fines del estudio.

Una vez iniciado el tratamiento se citó a los pacientes para su vigilancia clínica y de laboratorio. Se realizó una nueva biometría hemática completa con cuenta plaquetaria y AST.

La confirmación de los casos se realizó por medio del laboratorio clínico de esta unidad, a través de la determinación cualitativa (prueba rápida) de anticuerpos IgM e IgG específicos de dengue, mediante la técnica de inmunoensayo enzimático cromatográfico (Cortez Diagnostics Inc.).<sup>6</sup> Este estudio se realizó en una muestra de plasma o suero, según los lineamientos internacionales de laboratorio<sup>7</sup> y la certificación del Programa de Acreditación de la Calidad (PACAL) en México.

La vigilancia hematológica varió en tiempo según las concentraciones iniciales de trombocitopenia. Fue más frecuente y corto el intervalo de vigilancia en los pacientes cuyas cifras de plaquetas estaban por debajo de 50,000.

La vigilancia de cada paciente se realizó hasta que no se normalizaron los parámetros de laboratorio y hubo remisión clínica del padecimiento. Se determinaron los días que los pacientes continuaron

ingiriendo el medicamento, las dosis utilizadas y los efectos adversos.

Los pacientes se clasificaron por sexo, grupos de edad, concentraciones antes del tratamiento de plaquetas y leucocitos en la sangre.

## RESULTADOS

En los 50 pacientes incluidos predominaron las mujeres (62%) y el rango de edad fue de 15 a 70 años; la mayoría de los pacientes tenía más de 36 años (70%) (cuadro 1).

**Cuadro 1.** Distribución de los pacientes por grupos de edad

Edad	Casos (%)
15-15	5 (10)
26-35	10 (20)
36-45	12 (24)
> 46	23 (46)

Los síntomas más frecuentes fueron: cefalea (98%), fiebre (100%), mialgias (100%), artralgias (96%), hiporexia (90%), dolor retroocular (72%), astenia (70%) y rash (56%) (cuadro 2).

**Cuadro 2.** Hallazgos clínicos

	Casos (%)
Fiebre	50 (100)
Mialgias	50 (100)
Cefalea	49 (98)
Artralgias	48 (96)
Hiporexia	45 (90)
Dolor retroocular	36 (72)
Astenia	35 (70)
Rash	28 (56)
Equimosis en sitios de venopunción	26 (52)
Prurito	16 (32)
Dolor abdominal	8 (16)
Náuseas	8 (16)
Tos	6 (12)
Petequias y prueba del torniquete +	4 (12)

Las concentraciones de leucocitos en la sangre antes del tratamiento fueron de 1,000 a 3,000 en 32% de los casos; de 3,001 a 5,000 en 48% y mayores de 5,000 en 20%. Se vigiló la evolución de la cuenta leucocitaria y se encontró normalización en promedio de 5 a 8 días, aproximadamente (cuadro 3).

Las concentraciones de plaquetas al inicio del diagnóstico fueron de más de 100,000 en 20% de los casos; entre 100,000 y 50,000 en 52% y menos de 50,000 en 20% (cuadro 4). En el seguimiento de este parámetro,

**Cuadro 3.** Concentraciones de leucocitos antes del tratamiento

Leucocitos	Casos (%)
1,000-3,000	16 (32)
3,000-5,000	24 (48)
> 5,000	10 (20)

la normalización de las plaquetas se obtuvo, en promedio, en aproximadamente seis a ocho días. En los casos en los cuales las concentraciones de plaquetas estaban alrededor de 50,000 la vigilancia se realizó cada 24 horas al igual que en los casos hospitalizados con el diagnóstico de dengue hemorrágico (cuatro pacientes). Estos últimos (8%) llenaron los criterios al tener plaquetas debajo de 50,000, con manifestaciones hemorrágicas (petequias, equimosis en sitios de venopunción, prueba del torniquete positiva y hemoconcentración; dos tenían melena y uno tuvo epistaxis leve). A todos los pacientes hospitalizados se les administró metamizol por vía intravenosa (1 g IV cada 6 horas), no se exacerbó la manifestación hemorrágica y hubo buena respuesta clínica.

**Cuadro 4.** Concentraciones de plaquetas antes del tratamiento

	Casos (%)
< 50,000	14 (28)
50,000-100,000	25 (26)
>100,000	10 (20)

Del total de los casos, 20 pacientes (40%) habían recibido previamente paracetamol a dosis altas por fiebre; todos manifestaron efecto analgésico y antipirético más rápido y prolongado con respecto al metamizol.

El 40% de los pacientes tuvo elevación de la AST (aminotransferasa de aspartato) con valor dos veces mayor del normal al iniciar el tratamiento (cuadro 5).

**Cuadro 5.** Concentraciones de AST antes del tratamiento

AST	Casos (%)
< 2 veces el valor	30 (60)
> 2 veces el valor	20 (40)

En relación con la prescripción de metamizol, la mayoría de los pacientes recibió dosis completas (500 mg por vía oral cada 6 horas) durante los primeros tres días. A partir del cuarto día 26 pacientes (52%) manifestaron haber reducido la dosis a 500 mg cada 8 ó 12 horas porque los síntomas disminuyeron. El

paciente que ingirió metamizol por menos tiempo lo hizo durante sólo cuatro días y únicamente dos pacientes lo hicieron por más de una semana (8 y 10 días respectivamente) (cuadro 6).

**Cuadro 6.** Tiempo promedio de ingestión del metamizol

	Casos (%)
1-4 días	16 (32)
4-8 días	32 (64)
> 8 días	2 (4)

De los cuatro pacientes (8%) que recibieron metamizol intravenoso, a dosis máximas de 1 g IV cada seis horas, el que lo recibió por más tiempo fue por cinco días.

Las principales enfermedades concomitantes que padecieron algunos pacientes fueron: hipertensión arterial sistémica (10 pacientes, 20%), diabetes mellitus 4 (8 pacientes, 8%), artropatía por cristales (2 pacientes, 4%) y depresión mayor (2 pacientes, 4%).

## CONCLUSIÓN

El dengue es un padecimiento febril y viral provocado por el denguevirus en cualquiera de sus serotipos y se transmite por un mosquito del género aedes. Por lo general, es de naturaleza benigna, de alivio espontáneo y temporalmente incapacitante. El espectro de la enfermedad es amplio y predomina la fiebre y el dolor generalizado. En la última década aumentó la incidencia de este padecimiento en el sureste mexicano, debido a la disminución del control del vector, a sistemas de abastecimiento de agua poco confiables y al aumento de la densidad de la población en áreas urbanas, entre otros (SSA/CNVE). Además, se sabe que el registro de estos casos es muy bajo. Se ha mencionado que sólo del 1 al 10% del total de los casos están registrados por las autoridades de salud nacional.

De forma tradicional, y por cuestiones de normatividad, debido a la naturaleza febril del padecimiento y a la posibilidad de complicaciones hemorrágicas los antipiréticos y analgésicos se limitaron a la prescripción del paracetamol. Existe contraindicación del uso de aspirina y generalmente no se utilizan otros analgésicos antiinflamatorios no esteroides, como las pirazolonas.

En este estudio se utilizó metamizol sódico, derivado de pirazolonas, con acción antipirética y analgésica a través de la inhibición de prostaglandinas proinflamatorias por inhibición de prostaglandina sintetasa. La experiencia en estudios previos demostró su tolerancia gástrica<sup>8</sup> y su inocuidad hematológica. Se reportó menor riesgo de producir agranulocitosis y anemia aplásica de 1.1 casos por cada millón de pacientes tratados, como lo demuestran los estudios nacionales<sup>9,10</sup> e internacionales, como el BOSTON.<sup>11</sup> Existen reportes de inocuidad hematológica en pacientes de edad pediátrica, incluso en períodos posquirúrgicos.<sup>12</sup> Además, su efecto analgésico y antiinflamatorio demostró ser superior al paracetamol y equivalente a otros analgésicos potentes.<sup>13</sup>

Desde hace varios años, en este servicio se ha utilizado metamizol con buena respuesta e inocuidad en pacientes con fiebre por dengue. En años anteriores, en la mayor parte de los casos no se tenían pruebas confirmatorias y la base del diagnóstico era específicamente el criterio clínico y hematológico. Desde hace dos años este laboratorio realiza la prueba confirmatoria rápida, por lo que se realizó este estudio con pacientes confirmados serológicamente, con el propósito de corroborar la experiencia de éste en relación con la inocuidad del uso del medicamento y por no existir estudios previos al respecto.

A partir de la experiencia de los últimos años, y los resultados obtenidos en este estudio, se considera que el uso de metamizol en casos de dengue es inocuo, independientemente de los niveles de trombocitopenia y leucopenia de los pacientes. Si se toma en cuenta su inocuidad y la respuesta clínica de los pacientes al disminuirse la incapacidad física que distingue esta enfermedad, puede considerarse un medicamento de primera elección. Quizá el uso normativo del metamizol puede disminuir progresivamente el uso cada vez menor de dosis altas de paracetamol, cuyo potencial hepatotóxico<sup>14</sup> siempre debe considerarse en este tipo de pacientes. Para ello, se tendría que esperar el resultado de futuros estudios comparativos entre estos dos medicamentos en pacientes con dengue.

## REFERENCIAS

1. Martínez Torres E. Dengue y dengue hemorrágico: aspectos clínicos. Salud Pública Mex 1995;37(Supl):529-44.

2. Organización Panamericana de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico en Las Américas; guías para la prevención y control. Washington, DC: OPS, 2004.
3. Dengue y dengue hemorrágico en Las Americas. Washington, DC: OPS, 1995;pp:11-14.
4. Montesano-Castellanos R, Ruiz Matus C. Vigilancia epidemiológica del dengue en México. Salud Pública Mex 1995;37(Supl):64-76.
5. Halpern LM. Analgesic drugs in the management of pain. Arch Surg 1997;12:880-3.
6. Cortez Diagnostic, Inc. Dengue IgG/IgM. Cat. No. 173106P-25. <http://www.rapidtest.com>. Calabasas, CA 91302
7. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 2<sup>nd</sup> Ed., Washington, DC: CDC/NIH Guidelines, 1988.
8. Bianchi PG, Ardizzone S, Petrillo M, Caruso I, Montrone F. Endoscopio assessment of the effects of metamizol in comparison to paracetamol and placebo on the gastric and duodenal mucosa of healthy adults volunteers. Digestion 1996;57:186-90.
9. Vargas Correa JB, Canto Solis A, Arcila Herrera H. Evaluación del riesgo para agranulocitosis y anemia aplástica. Med Int Mex 1999;5(1):6-10.
10. Consenso sobre eficacia y seguridad del Metamizol. Gac Med Mex 2004;140(1):99-102.
11. International Aplastic Anemia and Agranulocytosis Study (IA-AAS). Am Med Assoc 1986;256:1749-57.
12. Peñuelas Acuña J, Oriol L. Metamizol vs ketorolaco en período postquirúrgico. Arch Cirug 2003;71(1):50-54.
13. Planas ME, Gay-Escoda C, Bagan JB, et al. Oral metamizol (1 g and 2 g) versus Ibuprofen and placebo in the treatment of lower third molar surgery pain: randomised doble blind multi-centre study. Eur J Clin Pharmacol 1998;53(6):405-9.
14. Tolman KG. Hepatotoxicity of non-narcotic analgesics. Am J Med 1998;105:13S-19S.