
ARTÍCULO ORIGINAL

Efectos de la administración de dipirona en niños tratados por dengue con signos de alarma

Effects of the administration of dipirone in children treated by dengue with warning signs

Drs.: Dr. Miguel Céspedes Lesczinsky*, Simón Patricio Gutiérrez, América Torrico***, Faisal Tobías Paz******

Resumen

Objetivos: Determinar los efectos adversos del uso de la dipirona en el tratamiento de la fiebre en pacientes con dengue con signos de alarma comparado con paracetamol, a nivel clínico y laboratorio.

Métodos: Ensayo clínico aleatorizado realizado en el período de enero a marzo de 2013 en pacientes pediátricos internados con diagnóstico de dengue con signos de alarma.

Resultados: 79 pacientes ingresaron al estudio, 62% de sexo masculino, con una edad promedio de 8.55 años. 23 pacientes recibieron dipirona y 56 pacientes recibieron paracetamol como tratamiento para la fiebre, no hubo diferencias estadísticas entre grupos en cuanto a sexo, días de internación ni días de medicación. Clínicamente 2 pacientes presentaron gingivorragia con distribución igual entre grupos y 1 paciente presentó epistaxis, en ambos casos leves sin repercusión hemodinámica. En el laboratorio fue llamativo el descenso del recuento de total de granulocitos neutrófilos en el grupo dipirona pero no hubo diferencia estadística significativa con recuperación posterior, así mismo las transaminasas en el grupo dipirona se elevaron en mayor rango respecto del grupo paracetamol pero no hubo diferencia estadística significativa, ni síntomas acompañantes. En los demás parámetros de laboratorios no hubo alteraciones de importancia.

Conclusión: La dipirona es una alternativa razonablemente segura de tratamiento de la fiebre en pacientes con dengue con efectos adversos menores sin repercusión clínica de importancia.

Palabras claves:

Rev Soc Bol Ped 2015; 54 (3): 121-9: dengue, signos de alarma, dipirona, paracetamol.

Abstract

Objectives: To determine the adverse effects of the use of dipyrone in the treatment of patients with dengue fever warning signs compared with paracetamol, clinical and laboratory level.

Methods: A randomized clinical trial conducted in the period from January to March 2013 in hospitalized patients diagnosed with dengue with warning signs.

Results: 79 patients entered the study, 62% male, with an average age of 8.55 years. 23 patients received dipyrone and 56 paracetamol as a treatment for fever, there were no statistical differences between groups in terms of sex, inpatient days and days of medication. 2 patients had clinically gingivorragia with equal distribution between groups and 1 patient presented epistaxis, in both mild cases without hemodynamic repercussions. In the laboratory was striking the count decreased total neutrophilic granulocytes in the dipyrone group but no significant statistical difference with subsequent recovery, also transaminases in the dipyrone group rose by about paracetamol senior group, but no statistical difference significantly, no accompanying symptoms. In other laboratory parameters were no significant alterations.

Conclusion: Dipyrone is a reasonably safe alternative for the treatment of patients with dengue fever with fewer side effects without significant clinical impact.

Key words:

Rev Soc Bol Ped 2015; 54 (3): 121-9: dengue, warning signs, dipyrone, paracetamol.

* Médico Pediatra. Hospital Materno Infantil Boliviano Japonés. Trinidad – Bolivia.

** Médico Intensivista. Hospital Materno Infantil. Caja Nacional De Salud. La Paz – Bolivia.

*** Jefa Laboratorio Clínico – Servicio Departamental De Salud (Sedes) Beni – Bolivia.

**** Médico Residente III. Hospital Materno Infantil. Trinidad – Bolivia.

Correspondencia: Dr. Miguel Céspedes Lesczinsky, correo electrónico: migceles@hotmail.com

Conflicto de intereses: el presente trabajo no tiene conflicto de intereses.

Artículo aceptado para su publicación el 20/10/15.

Introducción

El dengue es una enfermedad infecto contagiosa considerada en la actualidad un problema de salud pública, transmitida por el mosquito *Aedes* y causada por el virus del dengue, un arbovirus de la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus* de los cuales se conocen 4 serotipos que están relacionados pero que son diferenciables antigénicamente y se conocen como DENV 1-2-3-4¹. Se calcula que entre 2.5 a 3 billones de personas están en riesgo en las zonas endémicas y que existen alrededor de 390 millones de infecciones por año, siendo la arbovirosis más ampliamente distribuida y la que mayor morbi-mortalidad y afectación económica causa en los países subtropicales y tropicales. Los países andinos aportan el 20% de los casos notificados en América², en este sentido la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha instruido que se hagan todos los esfuerzos para que la prevención sea efectiva mientras se encuentra la vacuna ideal, la misma que en primera instancia y según un estudio del grupo de L.Villar tiene una eficacia de poco más del 64% con predominancia sobre el DENV 4³.

En Trinidad, una ciudad de la zona amazónica del departamento del Beni, Bolivia, asentada sobre el río Ibare, con una población de 106.000 habitantes, se ha constatado un aumento de los casos de dengue a partir del año 2009, con un total de 867 casos confirmados y 5.564 casos sospechosos en el año 2012, con una disminución de los casos en los dos últimos años debido a un eficaz trabajo de prevención de control del vector, los serotipos circulantes en nuestra ciudad son 1, 2 y 3. (Datos del servicio de epidemiología del Servicio Departamental de Salud).

El dengue es una enfermedad sistémica con presentaciones que pueden variar desde un cuadro banal a uno grave con afectación de órganos. Actualmente se clasifica en: dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue grave, sin embargo es una enfermedad que aún compleja en sus manifestaciones, el tratamiento es simple, barato y efectivo cuando es oportuno⁴. Una de las características

principales de esta enfermedad es la presencia de fiebre en el 100 % de los casos⁵, la misma que según el protocolo avalado por la OMS se debe tratar con paracetamol, ya que este medicamento está considerado como inocuo y de menos efectos colaterales, sin embargo en la práctica clínica se ha visto que muchas veces el paracetamol a las dosis estándar no soluciona el problema de la fiebre con la consecuente preocupación de parte de los padres que ven en la fiebre un evento de pronóstico ominoso. En muchos lugares de nuestro país se utiliza la dipirona, la misma que en revisiones de la literatura está proscrita en muchos de los protocolos debido a su posible efecto sobre los granulocitos y sobre la adhesión plaquetaria aumentado con esto en teoría el riesgo de sangrado que es inherente a la enfermedad.

Este trabajo tiene por objeto determinar los efectos adversos del uso de la dipirona en el tratamiento de la fiebre en pacientes con dengue con signos de alarma comparado con paracetamol, así como las alteraciones de laboratorios durante el seguimiento. Existen pocos datos sobre el uso de este medicamento en pacientes pediátricos con dengue.

Material y métodos

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado para comparar el tratamiento de la fiebre en el dengue con signos de alarma en pacientes pediátricos internados durante un brote epidémico, en el período de enero a marzo del 2013 en una región endémica de dengue. Para el diagnóstico de dengue con signos de alarma se siguieron los postulados de las guías de la OMS⁴. Para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó la fórmula de comparación de dos proporciones para un nivel de confianza del 95%, con un poder estadístico del 80% considerando un nivel de seguridad para el grupo paracetamol como tratamiento habitual del 100% (sin complicaciones reportadas en la literatura) y una probabilidad máxima de complicaciones del 8% para el grupo de la dipirona (es decir una seguridad del 92%) con una proporción de

pérdidas esperadas del 5%, se estableció un tamaño de muestra de 77 pacientes.

Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria en 2 grupos de tratamiento. El primer grupo recibió paracetamol a dosis de 10 mg/kg/dosis por vía oral (VO) y el segundo grupo recibió dipirona a razón de 15 mg/kg/dosis por vía endovenosa (VE), con una relación esperada de 2:1 debido a la pobre disponibilidad del segundo medicamento ya que no está incluido en los protocolos del Seguro Integral de Salud siendo necesaria su compra por la familia de los niños. Todos los pacientes recibieron hidratación endovenosa con solución fisiológica según el protocolo establecido en las guías de atención (4), se utilizó una hoja de recolección de datos y se realizó el seguimiento de los pacientes por un período de 6 días aún con resolución de la fiebre o hasta el alta. Se tomaron muestras para biometría hemática, valor de transaminasas, tiempo de protrombina e International Normalized Ratio (INR) al momento del ingreso del paciente antes de la reposición hídrica y del uso de los medicamentos; y después en forma diaria durante el seguimiento.

Los datos estadísticos fueron ingresados en una base de datos creada en el programa estadístico Epi info versión 6.3.3 distribuido por el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Atlanta, Estados Unidos y procesado con SPSS 20 para Windows.

Para las variables cuantitativas se utilizaron como medidas de resumen estadísticos a la moda, la mediana y el promedio; así como la desviación estándar y el rango. Para las variables cualitativas, los estadígrafos utilizados fueron la razón, la proporción y el porcentaje. En la asociación estadística se utilizó pruebas estadísticas paramétricas del tipo Chi cuadrado para asociar variables cualitativas y T de Student para comparación de dos medias y en caso de necesidad, análisis normal de variables (ANOVA); cuando el número de datos fue menor a 30 se utilizó análisis estadístico no paramétrico con las pruebas de test exacto de Fisher y H de Kruskal y Wallis. Un valor de p

menor que 0,05 fue considerado como estadísticamente significativo.

Se confirmó el diagnóstico de dengue en todos los pacientes mediante “Enzyme-linked Immunosorbent Assay” (ELISA), prueba realizada en el centro de laboratorios del SEDES.

Los padres de los niños aceptaron el consentimiento informado para el ingreso al estudio; al no contar con un Comité de Ética en nuestro hospital, obtuvimos la aceptación del Comité Técnico Hospitalario para realizar la intervención.

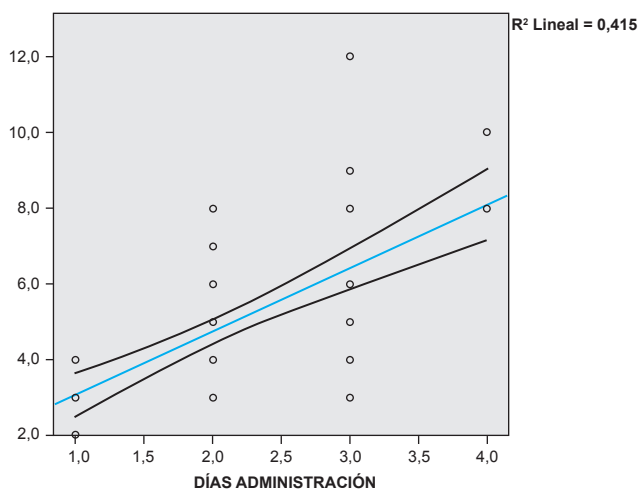
Resultados

Ingresaron al estudio 79 pacientes de los cuales 49 eran de sexo masculino (62%). El promedio de edad fue de 8,55 +/- 3,12 años. No existió diferencia estadística respecto al promedio de edad según el sexo.

Los pacientes requirieron un tiempo de internación promedio de 4,85 +/- 1,87 días. El promedio de días de internación en el sexo femenino fue superior al masculino pero sin que esta diferencia sea estadísticamente significativa (T de Student = 0.69; p= 0.49). Respecto de los días de internación este no fue influido por la edad del paciente (Coeficiente de correlación r de Pearson= 0,09; p= 0,12).

De los 79 pacientes: 23 pacientes (29,1%) recibieron dipirona, mientras 56 pacientes (70,9%) recibieron paracetamol; con un ratio paracetamol: dipirona de 2,4:1; cercano a la relación esperada en la planificación del estudio. No existió diferencia en la distribución de pacientes por sexo o en el promedio de la edad entre los grupos de tratamiento (Cuadro # 2). El promedio de días de administración de la medicación antipirética fue de 2,06 +/- 0,72 días con un tiempo mínimo de 1 día y un tiempo máximo de 4 días. Existe correlación fuerte directamente proporcional entre el tiempo de administración del tratamiento antipirético y los días de internación (coeficiente de correlación r de Pearson = 0,64; r²= 41%; p=0,000) (Figura # 1).

Figura # 1. Relación entre los días de tratamiento antipirético y los días de internación en pacientes con dengue con signos de alarma



No se encontraron diferencias en el tiempo de hospitalización, ni en el tiempo de administración del tratamiento antipirético entre los grupos de tratamiento. De 56 pacientes tratados con paracetamol, 64,3% fueron del sexo masculino, con un promedio de edad de 8,62 +/- 3,35 años. De 23 pacientes tratados con dipirona; 56,5% fueron del sexo masculino, con un promedio de edad de 8,37 +/- 2,53 años. (Cuadro # 1).

En función de la gravedad de la enfermedad los pacientes fueron reanimados con soluciones cristaloides de acuerdo al protocolo establecido por la OMS; el promedio de líquidos administrados durante las primeras 24 horas de internación fue de 91,4 +/- 22,4 ml/kg/día.

Todos los pacientes evolucionaron en forma satisfactoria. Del total de pacientes: 2 pacientes (2,5%) presentaron epistaxis, la distribución de esta complicación fue uniforme en ambos sexos y 1 paciente (1,3%) presentó gingivorragia, siendo esta paciente de sexo femenino; estos casos se presentaron en el grupo de tratamiento con paracetamol.

Se obtuvo un recuento promedio de glóbulos blancos de 5.614 +/- 2.672 células/mm³; con un recuento absoluto de neutrófilos de 3.645 +/- 2.303 células/mm³. El promedio de hemoglobina de ingreso fue de 13,2 +/- 1,3 gr/dl; con un hematocrito promedio de 37,4 +/- 3,6%. El recuento de plaquetas alcanzó un promedio de 186.873 +/- 86.765 plaquetas/mm³.

Al comparar ambos grupos de tratamiento al ingreso al hospital, no existieron diferencias en los valores hematimétricos, excepto en el recuento de plaquetas, donde el grupo de paracetamol presenta un promedio significativamente menor (p=0,027), pero dentro de valores normales (Cuadro # 2).

En relación a la serie roja, los valores de hemoglobina y hematocrito en ambos grupos de tratamiento, no sufrieron cambios significativos durante el seguimiento de los pacientes. En la serie blanca, el recuento de glóbulos blancos mostró que en ambos grupos existe un descenso paulatino de los valores, con un nadir el 4° día de hospitalización en el grupo de tratamiento con paracetamol (pero con recuperación al 5° día de hospitalización) y el 5° día en el grupo de tratamiento de la dipirona (pero con retorno a valores similares a los basales al 6° día de hospita-

Cuadro # 1. Distribución de pacientes con dengue con signos de alarma por tipo de tratamiento antipirético.

GRUPO DE TRATAMIENTO	PARACETAMOL	DIPIRONA	VALOR DE P
N (%)	56 (70,9)	23 (29,1)	
Masculino (%)	36 (64,3)	13 (56,5)	0,26
Femenino (%)	20 (35,7)	10 (43,5)	0,26
Edad, años	8,62 +/- 3,45	8,37 +/- 2,53	0,34
Tiempo de hospitalización, días	4,77 +/- 1,88	5,04 +/- 1,87	0,55
Tiempo tratamiento, días	2,07 +/- 0,71	2,04 +/- 0,77 días	0,88

Cuadro # 2. Biometría hemática en pacientes con dengue con signos de alarma durante el tiempo de hospitalización por grupo de tratamiento.

Día de internación	Día 1		Día 2		Día 3		Día 4		Día 5		Día 6	
Grupo de tratamiento	Paracetamol	Dipirona	Paracetamol	Dipirona	Paracetamol	Dipirona	Paracetamol	Dipirona	Paracetamol	Dipirona	Paracetamol	Dipirona
Hemoglobina, mg/dL	13,3 +/- 1,4	13,2 +/- 1,2	12,9 +/- 1,1	12,7 +/- 1,1	13,1 +/- 1,2	13,0 +/- 1,1	13,2 +/- 1,0	12,7 +/- 1,2	13,2 +/- 1,1	13,5 +/- 0,9	13,0 +/- 1,3	12,8 +/- 1,1
Hematocrito, %	37,5 +/- 4,0	37,2 +/- 2,9	36,6 +/- 3,7	35,8 +/- 3,4	36,5 +/- 3,1	36,7 +/- 3,4	36,7 +/- 2,6	35,8 +/- 3,4	36,9 +/- 2,7	37,7 +/- 3,4	36,4 +/- 3,4	35,2 +/- 3,2
Leucocitos, células/mm³	5.463 +/- 2.990	5.983 +/- 3.465	5.912 +/- 2.302	4.927 +/- 2.470	5.255 +/- 1.825	5.040 +/- 2.482	4.779 +/- 1.818	5.420 +/- 1.846	5.929 +/- 1.351	4.000	5.916 +/- 1.405	5.267 +/- 2.069
Neutrófilos, células/mm³	3.292 +/- 1.733	4.504 +/- 3.196	3.115 +/- 1.252	3.266 +/- 2.372	2.946 +/- 1.316	3.067 +/- 2.409	2.361 +/- 1.081	2.906 +/- 1.553	3.159 +/- 1.053	800(**)	2.977 +/- 960	3.409 +/- 1.603
Plaquetas, células/mm³	173.160 +/- 75.928 (*)	220.261 +/- 103.153	148.554 +/- 68.388	179.739 +/- 84.373	145.961 +/- 68.010	168.182 +/- 83.086	138.400 +/- 67.628	172.789 +/- 87.001	152.000 +/- 69.551	130.500 +/- 90.928	167.857 +/- 55.515	167.333 +/- 78.926

*p=0,027

**p= 0,33

lización). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de leucocitos entre ambos grupos de tratamiento en ninguno de los días de hospitalización ni al comparar los valores de ingreso y último día de seguimiento de los pacientes (Cuadro # 2).

En el recuento diferencial de neutrófilos se pudo observar que: en el grupo de tratamiento con paracetamol existió una disminución sostenida del número de células hasta el 4° día de hospitalización con una recuperación al 5° día de evolución que no llega al valor basal. En el grupo de tratamiento con dipirona se observó también una disminución diaria del número de neutrófilos; con un nadir al 5° día de hospitalización y recuperación de los valores al 6° día de seguimiento. En ningún caso se encontró diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio del recuento de neutrófilos entre los grupos de tratamiento en cada día del seguimiento o entre los valores de ingreso y del último día de seguimiento (Cuadro # 2).

En el recuento de plaquetas los valores basales fueron significativamente más bajos al ingreso en los pacientes tratados con paracetamol compara-

dos con el grupo de pacientes tratados con dipirona (Cuadro # 2).

En el grupo de paracetamol existió una disminución del número de trombocitos por debajo de los valores normales del 2° al 4° día de hospitalización con recuperación al 4° día. En el grupo de la dipirona el descenso de recuento de plaquetas por debajo de valores normales ocurre solamente en el 4° día de evolución con recuperación al 5° día. En ningún caso las diferencias fueron estadísticamente significativas a excepción de los valores basales ya descritos (cuadro # 2 y 3).

En relación al valor de las enzimas hepáticas, la transaminasa glutámico-oxal-acética (TGO) inicial alcanzó un promedio más alto que la transaminasa glutámico pirúvica (TGP). En ambos grupos de tratamiento pudo evidenciarse una discreta hipoprotrombinemia desde el ingreso hasta el final del seguimiento, sin diferencias estadísticamente significativas (Cuadro # 4).

Al ingreso sólo la TGO se documentó elevada en ambos grupos de tratamiento y se mantuvo elevada de 1,5 a 2 veces el valor normal en el grupo de

Cuadro # 3. Valores laboratoriales de función hepática básica en pacientes con dengue con signos de alarma.

Día de internación	Día 1		Día 2		Día 3		Día 4		Día 5		Día 6	
Grupo de tratamiento	Paracetamol	Dipirona	Paracetamol	Dipirona	Paracetamol	Dipirona	Paracetamol	Dipirona	Paracetamol	Dipirona	Paracetamol	Dipirona
TGO, U/L	70,2 +/- 67,4	54,3 +/- 34,7	99,7 +/- 94,5	67,2 +/- 24,8	65,9 +/- 38,9	69,6 +/- 57,3	68,8 +/- 53,7	79,5 +/- 21,9	84 +/- 20,9	65	83,3 +/- 25,2	145
TGP, U/L	42,1 +/- 48,2	39 +/- 36	70,3 +/- 82,6	43,4 +/- 22,1	41,5 +/- 34,3	42,6 +/- 39,4	52,3 +/- 66,2	63 +/- 22,4	51,8 +/- 21,5	38	49,3 +/- 19	100
TP, seg	13,8 +/- 2,5	14,1 +/- 1,6	13,6 +/- 1,8	13,7 +/- 2,0	13 +/- 1,1	13,1 +/- 1	12,8 +/- 1,2	12,4 +/- 0,8	13,2 +/- 0,8	13	14,3 +/- 3,6	13,3 +/- 0,6
INR	1,35 +/- 0,6	1,38 +/- 0,3	1,3 +/- 0,3	1,3 +/- 0,3	1,2 +/- 0,2	1,2 +/- 0,2	1,2 +/- 0,2	1,1 +/- 0,1	1,2 +/- 0,1	1,2	1,4 +/- 0,6	1,3 +/- 0,1

TGO = transaminasa glutámico-oxal-acética
 TGP = transaminasa glutámico pirúvica
 TP = tiempo de protrombina
 INR = International Normalized Ratio

paracetamol y de 1,5 a 3 veces en el grupo de la dipirona durante el seguimiento del estudio, siendo más notoria la elevación en el grupo de dipirona al final del seguimiento, no siendo este hallazgo estadísticamente significativo ($p=0,24$).

En el caso de la TGP las elevaciones fueron discretas y no constantes a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento con una elevación mayor al final del seguimiento en el grupo dipirona, pero tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,26$) (cuadros # 3).

Discusión

El dengue en nuestra región es endémico, los casos desde el año 2009 fueron en franco ascenso, el mayor número de casos confirmados se dio en el año 2012, esto llevo a que las autoridades sanitarias intensifiquen el trabajo de prevención y de control del vector a través del Programa Nacional de Control y Prevención del Dengue dependiente del Ministerio de Salud, esto ha dado por resultado la disminución

de los casos sospechosos y confirmados, así en el año 2013 cuando realizamos este estudio se reportaron 551 casos confirmados y 2.040 casos sospechosos.

Una característica de esta enfermedad es la presencia de la fiebre, en un estudio realizado por nuestro equipo el 100% de 181 pacientes presentó fiebre (datos no publicados) aunque existen reportes en los cuales la fiebre no se presenta en todos los casos, siempre es mayor al 95% de los pacientes⁶. Este síntoma es el motivo principal de consulta y el de mayor preocupación de los padres que ven en el mismo un factor pronóstico malo que cuando no es revertido de manera oportuna provoca ansiedad en el entorno familiar; siguiendo las recomendaciones de las guías de atención en los pacientes con dengue con signos de alarma internados^{4,7} usamos paracetamol muchas veces a dosis altas, cuando no se ha conseguido el objetivo hemos optado por el uso de dipirona vía endovenosa aun cuando en las mencionadas guías se recomienda evitar este medicamento, no habiendo en nuestra experiencia

previa efectos adversos y si un mejor control del síntoma. Sin embargo existen guías de atención que recomiendan el uso de dipirona en caso de antecedentes de convulsión febril o extremo discomfort del paciente⁸. Es menester hacer notar que en una guía de práctica clínica del dengue tanto el uso de paracetamol como el evitar AINES están como recomendación grado C⁹.

La dipirona es un fármaco analgésico, antipirético perteneciente al grupo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) clasificado en el grupo de las pirazonas es un producto que en solución es rápidamente hidrolizado en sus metabolitos con un 60% de unión a proteínas plasmáticas, tiene 85% de biodisponibilidad luego de su administración por vía oral alcanzando su máxima concentración sérica en 1,5 a 2 horas, la biodisponibilidad por vía intramuscular es del 87% y alcanza su pico de acción en 10 a 45 minutos luego de su administración endovenosa^{10,11}. Su eliminación es primordialmente renal. El mecanismo de acción de la dipirona comprende un efecto periférico a través de la inhibición de la COX1 y COX 2 lo cual provoca la reducción de la activación de los nociceptores sensibles al dolor y un efecto central que es dependiente del primero ya que este genera reducción aferente excitatoria al tallo cerebral, asimismo se ha postulado que podría reducir o inhibir la concentración de aminoácidos excitatorios. Existe evidencia que a este nivel produce activación de fibras inhibitorias descendentes y sistemas opioidérgicos¹⁰. La dosis en pediatría es de 15 mg/kg/dosis y su efectividad ha sido demostrada en ensayos clínicos aleatorizados¹². Este medicamento no tiene aprobación de la FDA debido a sus potenciales efectos adversos entre los cuales se presentan anafilaxia, asma, vasculitis, síndrome urémico hemolítico (SHU), neumonitis y las temidas agranulocitosis y anemia aplásica que curiosamente son menos frecuentes que las primeras, existen estudios que concluyen que esta agranulocitosis es de frecuencia baja y variable, dependiente de un factor geográfico, la incidencia de discrasias

sanguíneas es de uno por cada 3.000 usuarios, existen estudios en los que se demuestran que la anemia y la leucocitosis son los únicos eventos hematológicos encontrados con un porcentaje de 6.8 y 5.7% respectivamente¹¹. En un amplio estudio en adultos en Colombia con más de 2000 pacientes no se encontraron casos de agranulocitosis con el uso de dipirona¹³.

En una revisión de la literatura en busca de trabajos similares al nuestro sólo encontramos 2 estudios, uno realizado por Rojas Rosaldo *et al* en México en pacientes mayores de 15 años¹⁴ y otro realizado en Colombia por Díaz-Quijano *et al* en pacientes mayores de 12 años¹⁵.

En nuestro estudio complicaciones clínicas de tipo hemorrágicas que deterioren la hemodinamia del paciente no se presentaron, asimismo valores del hematocrito y hemoglobina no sufrieron alteraciones, sin embargo observamos cambios en los valores totales de glóbulos blancos y neutrófilos, en relación a los primeros vemos un leve descenso en ambos grupos en los días 4to y 5to, más notorio en el grupo dipirona sin valor estadístico en concordancia con otro estudio¹⁵ y con posterior recuperación de los valores al promedio del ingreso al 6to día, algo similar al estudio de Rojas- Rosaldo. Durante el seguimiento encontramos un descenso marcado del recuento total de neutrófilos (promedio de 800 células por mm³) en el grupo de tratamiento con dipirona pero sin valor estadísticamente significativo ($p=0.33$) con recuperación rápida de los valores tomando en cuenta que la medicación se utilizó máximo hasta el 4to día al remitir la fiebre, no provocando secuelas posteriores y siendo por lo tanto transitoria. Se sabe que este efecto del uso de dipirona sobre los granulocitos es de tipo inmunológico, clasificado como reacción adversa a medicamentos (RAM) tipo B o idiosincrática y no se puede predecir^{11,16}. Pensamos que este efecto se debe al uso del medicamento y no a la infección pues no ha sido igual para ambos grupos de medicamentos, a pesar del valor promedio ningún paciente presentó valo-

res que sean menores a 500 células por mm³ que es un criterio diagnóstico como tal¹⁶.

No encontramos alteraciones significativas de los valores de plaquetas en ambos grupos en contraposición al estudio de Díaz-Quijano *et al* quienes encontraron una diferencia estadística de $p=0.04$ con menor recuento de plaquetas para el grupo expuesto a dipirona, la recuperación en nuestro caso fue entre el 4to y 5to día de internación. Este descenso de plaquetas está en parte explicado por la proliferación de linfocitos B que es inducida por el virus lo que conduce a una producción de Ig M existiendo una reacción cruzada entre antígenos virales y moléculas plaquetarias, sumándose la activación del complemento se provoca lisis y disminución de la adherencia plaquetaria¹⁷, otros sugieren que existe también una supresión de la médula ósea inducida por el virus¹⁸, el valor de plaquetas no es un factor predictor de sangrado, existen estudios que demuestran que valores menores de 20.000 plaquetas no se correlacionan con sangrado¹⁹. Está claramente establecido que la transfusión de estas se realizará en caso de sangrado no controlado luego de la reposición hídrica o en caso de intervenciones quirúrgicas o procedimientos invasivos con riesgo de sangrado y valor menor a 50.000/mm^{3-4,8}.

Respecto de las enzimas hepáticas la TGO se mostró elevada desde el inicio (VN= 42 U/L) en ambos grupos de tratamiento manteniéndose por encima de los valores normales durante el seguimiento de los pacientes con una mayor elevación al final de los días de estudio en el grupo de dipirona sin significancia estadística, algo similar respecto de la elevación de esta enzima al momento de ingreso del paciente vemos en el estudio de Rojas-Rosaldo *et al* donde el 40% de los pacientes presentaba elevación de TGO¹⁴, así también el estudio de Acosta *et al* encontraron una mayor elevación de la TGO¹⁷⁻²⁰. La TGP por el contrario se mantuvo normal hasta el día 4to para elevarse 2 veces su valor en el grupo dipirona al 6to día sin valor estadísticamente significativo. Este compromiso hepático y elevación

de las transaminasas no está del todo esclarecido aunque se cree que es producto del efecto sistémico de la enfermedad existiendo evidencia de un efecto directo del virus con replicación del mismo en hepatocitos y células de Kupffer²⁰, otros autores incluyen el uso excesivo de paracetamol a dosis mayores de 4 g/día como causa patogénica de este compromiso²¹ sin embargo la elevación de las transaminasas en el grupo paracetamol de nuestro estudio fue menor al grupo dipirona. Aunque existen estudios que determinan la elevación del TGP como valor predictivo de sangrado espontáneo en el dengue, en nuestro caso no se evidenció tal postulado¹⁸. Cabe recalcar que aunque existe la elevación de pruebas hepáticas en el seguimiento de los pacientes esto no se tradujo en síntomas como dolor abdominal por ejemplo. EL INR prácticamente no tuvo variaciones.

Díaz-Quijano *et al*¹⁵ en un análisis bivariado establecieron que la exposición a la dipirona en pacientes con dengue en los primeros 4 días de enfermedad se asociaba a mayor riesgo de hemorragia y descenso de plaquetas menor a 50.000 mm³ con la consiguiente asociación a dengue hemorrágico, en nuestro estudio no hemos tenido tales resultados, no presentándose en los pacientes hemorragias importantes ni disminución de plaquetas por debajo de 50.000 por mm³ en aquellos que recibieron dipirona.

Concluimos con este estudio: el uso de dipirona en el tratamiento de la fiebre en el dengue con signos de alarma es una alternativa razonablemente segura ya que no se relaciona con alteraciones que aumenten la morbi-mortalidad.

Referencias

1. Malagon J, Padilla J, Rojas-Alvarez D. Guía de atención clínica integral del paciente con dengue. *Infect* 2011;15:293-301.
2. Suárez-Ogno L, Arrasco J, Casapia M, Sihuincham, Avila J, Soto G *et al*. Factores asociados a dengue grave durante la epidemia de dengue en la ciudad de Iquitos 2010-2011. *Rev Peru Epidemiol* 2011;15:1-7.

3. Villar L, Dayan G, Arredondo-García J, Rivera D, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med*. 2015;372:113-23.
4. Dengue. Guías de atención para enfermos en la región de las Américas. 2010. Disponible en: www.ops.org.bo/textocompleto/ndeng31482.pdf. (consultado el 12 de enero de 2015).
5. Mendez A, Gonzáles G. Dengue hemorrágico en niños: diez años de experiencia clínica. *Biomédica* 2003;23:180-93.
6. Larrú Martínez B, Quiróz E, Bellón J, Esquivel R, Nieto Guevara J, Sáez-Llorens X. Dengue pediátrico en Panamá. *An Pediatr (Barc)* 2006;64:517-22.
7. Enfermedades infecciosas, dengue, diagnóstico del dengue. Guía para el equipo de salud. 3era edición. 2013. Disponible en www.msal.gov.ar/images/stories/bes/grafios/0000000062cnt-03-guia-dengue.pdf (consultado el 04 de abril de 2015).
8. Dengue. Guía para el manejo del paciente. 2012. Disponible en www.mspbs.gov.py/documentacion/Dengue_guia_2012.pdf (consultado el 04 de abril de 2015).
9. Evidencias y recomendaciones. Manejo del dengue no grave y el dengue grave. 2008. Disponible en www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html (consultado el 04 de abril de 2015).
10. Arcila Herrera H, Barragan Padilla S, Borbolla-Escoboza J, Canto-Solis A, Castañeda-Hernandez G, et al. Consenso de un grupo de expertos. Eficacia y seguridad del metamizol. *Cac Me Mex* 2004;140:99-102.
11. Buitrago Gonzáles T, Calderon-ospina C, Vallejos-Narváez A. Dipirona: ¿beneficios subestimados o riesgos sobredimensionados? Revisión de la literatura. *Rev Colomb Cienc Quim Farm* 2014;43:173-95.
12. Rueda F, Cáceres P. Estado actual del manejo de la fiebre en niños. *Me UNAB* 2011;13:146-58.
13. Montoya A, Vaca C, Parra MF. Detección de efectos secundarios asociados a la administración de tramadol y dipirona en un hospital de alta complejidad. *Biomédica* 2009;29:369-81.
14. Rojas Rosaldo A, Toledo Almaraz R, Rojas Rosaldo M. Indicación del metamizol en pacientes con dengue clásico y dengue hemorrágico. *Med Int Mex* 2006;22:297-301.
15. Diaz-Quijano F, Villar-Centeno L, Martínez-Vega R. Efecto de la administración temprana de dipirona sobre la gravedad del dengue en una cohorte prospectiva. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:593-7.
16. Davrieux M, Gutierrez S, Marin M, Pieri D, Tais T. Agranulocitosis por dipirona: a propósito de un caso. *Arch Pediatr Urug* 2007;78:35-40.
17. Durán C, Lauza T, Plata J. Fisiopatología y diagnóstico del dengue. *Rev Med Hondur* 2010;78:133-41.
18. Cordoba C, Blanco A, Malawka Henain J, Ojeda V. Dengue en pediatría: Revisión. 2007. *Rev Postgrado Cat Medicina* 2007;16:26-33.
19. Ron-Guerrero C, López-Flores F, Ron-Magaña A. Manifestaciones clínicas y de laboratorio relacionadas con la recuperación de plaquetas en el dengue hemorrágico. *Med Universitaria* 2010;12:11-17.
20. Acosta H, Bayona M, Zabaleta T, Villar L, Narvaez C, Rodriguez J, et al. Compromiso hepático por dengue en niños de Huila, Colombia. *Rev Salud Publica* 2012;14:982-92.
21. Marín J, Vilcarrromero S, Forshey M, Celis-Salinas J, Ramal-Asayag C, Morrison A, et al. Compromiso gastrointestinal agudo en pacientes con dengue por serotipo 4. Comunicación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chilena Infectol* 2013;30:541-7.