

Respondiendo a la interrogante: ¿el metamizol es o no un antiinflamatorio no esteroideo?

Dr. Orlando Carrillo-Torres,* Dr. Rodrigo Molina-García,** Dra. Dulce María Rascón-Martínez,**
Dr. Arab Díaz-Mendoza****

* Adscrito del Departamento de Anestesiología del Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga».

** Residente del Hospital de Especialidad de Campeche.

*** Adscrito al Servicio de Anestesiología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Siglo XXI.

**** Residente del Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga».

Solicitud de sobretiros:

Dr. Orlando Carrillo-Torres
Pestalozzi Núm. 38,
Col. Piedad Narvarte,
Benito Juárez, 03000,
Ciudad de México, México.
E-mail: orlo_78@hotmail.com

Recibido para publicación: 06-10-2015

Aceptado para publicación: 16-01-2019

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

El objetivo de este artículo es determinar la importancia del metamizol como analgésico en México, al conocer la frecuencia de su uso y los mecanismos de acción y así clasificar adecuadamente al medicamento dentro de la farmacopea de analgésicos. Pocos fármacos generan discusión sobre su filiación, pero el metamizol, desde que salió al mercado en 1922 hasta el día de hoy, se mantiene sin definirse claramente. Comúnmente cuando se busca una clasificación de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), se clasifica al metamizol dentro de los mismos como derivados de la pirazolona. Se debe comenzar entonces con los aspectos farmacológicos para relacionar las semejanzas y diferencias con otros AINEs y poder sacar conclusiones adecuadas. Aun así, el medicamento es de los más utilizados por los médicos en los hospitales de segundo y tercer nivel (82%), aunque la mayoría no sabe en realidad cuál es su mecanismo de acción (91%), por ello, la importancia de conocer el mecanismo de acción de este fármaco.

Palabras clave: Antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos, metamizol.

SUMMARY

The aim of this article is to know the importance of metamizol as analgesic in Mexico, knowing the frequency of their use and the mechanisms of action and to adequately classify the drug in the pharmacopoeia of painkillers. Few drugs generate discussion about their parentage but metamizol from that hits the market in 1922 until today, it has no clearly defined. Commonly when NSAIDs rated seeks to metamizol is classified within the same as pyrazolone derivatives. We then start with the pharmacological aspects and later to know the similarities and differences with other NSAIDs and can draw appropriate conclusions. Even so, the medicine is one of the most used by physicians in second and third level hospitals (82%), although most do not really know what their mechanism of action is (91%), so the importance of knowing the mechanism of action of this drug.

Key words: Non-steroidal antiinflammatory drugs, analgesics, metamizol.

El metamizol es un fármaco que se utiliza de manera habitual en muchos centros hospitalarios en México y en el mundo por la facilidad de su obtención (se encuentra en el cuadro básico de las diferentes instituciones de salud) y bajo costo. Lo cierto es que, aunque se utiliza con mucha frecuencia en varios países, sobre todo en Latinoamérica, desde 1977 la FDA retiró el producto del mercado en EUA debido a informes de efectos adversos como agranulocitosis y anemia aplásica. En enero del 2003, se realizó un análisis del efecto de metamizol y su metabolito activo 4-metilaminoantipirina en concentraciones de 75 μ M (equivalente al doble de concentración plasmática tras administración de 2 g vía oral) en promielocitos cultivados a 104 células/mL, los cuales no tuvieron interferencia en la diferenciación a granulocitos ni efecto de apoptosis⁽¹⁾.

Durante algún tiempo, casas comerciales en México mantuvieron el principio activo en sus marcas, hasta que en la década de los 90 se decidió cambiar por paracetamol o ibuprofeno; aun así en algunos países continuó administrándose de manera habitual y con el pasar de los años algunos otros, que lo habían retirado del cuadro básico, tomaron la decisión de integrarlo nuevamente. La siguiente figura muestra los países en los cuales se ha suspendido su uso, los que aún lo utilizan y aquellos países donde se desconoce (Figura 1)⁽²⁾.

En México, el metamizol en componente sódico, se continúa avalando para la práctica médica, aunque el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) de la COFEPRIS informó en julio del 2010 algunas recomendaciones del uso adecuado en nuestra población. En esta investigación se mencionan las indicaciones para el medicamento y los posibles efectos adversos del mismo remarcando «la incidencia de baja de agranulocitosis en comparación con otros analgésicos existentes en el mercado». La hipotensión arterial asociada al fármaco por vía intravenosa fue numerosa y en algunos casos preocupante, aunque siguiendo las recomendaciones

de la COFEPRIS se evita este efecto. Algunos puntos recomendados son:

1. Valorar el riesgo-beneficio de la utilización del medicamento.
2. Interrumpir el tratamiento si aparece algún síntoma de choque anafiláctico (disnea, rinitis, asma, edema angio-neurótico, hipotensión, urticaria, RASH) o agranulocitosis.
3. No prescribir el medicamento en pacientes con trastornos en la hematopoyesis.
4. Utilizar con precaución en pacientes con presión arterial sistólica por debajo de 100 mmHg.
5. Si se elige la vía parenteral para la administración del medicamento, se debe tener en cuenta que esta vía se asocia con reacciones adversas anafilácticas.
6. Si se utiliza por vía intravenosa, deberá diluir el contenido de la ampolla a razón de 1:10 en solución de glucosa al 5%, cloruro de sodio al 0.9% o en solución Ringer lactato, administrarse lentamente, no exceder 1 mL/minuto, en posición en decúbito, para evitar la hipotensión severa.
7. Vigilar estrechamente a los pacientes en los cuales se decida utilizar dicho medicamento por vía intravenosa⁽³⁾.

Antes de adentrarnos en el medicamento y sus características farmacológicas, nos dimos a la tarea de realizar un sondeo en diversas instituciones de salud de segundo y tercer nivel para conocer la opinión de los médicos que manejan el fármaco, la frecuencia de uso y las condiciones/características de los pacientes en quienes lo utilizan.

El estudio fue multicéntrico y se incluyeron 181 sujetos provenientes de 26 áreas médicas diferentes. Fueron abordados médicos de pregrado, especialistas y subespecialistas, así como personal de enfermería. Todos los participantes laboran en hospitales tanto públicos como privados, ubicados en la

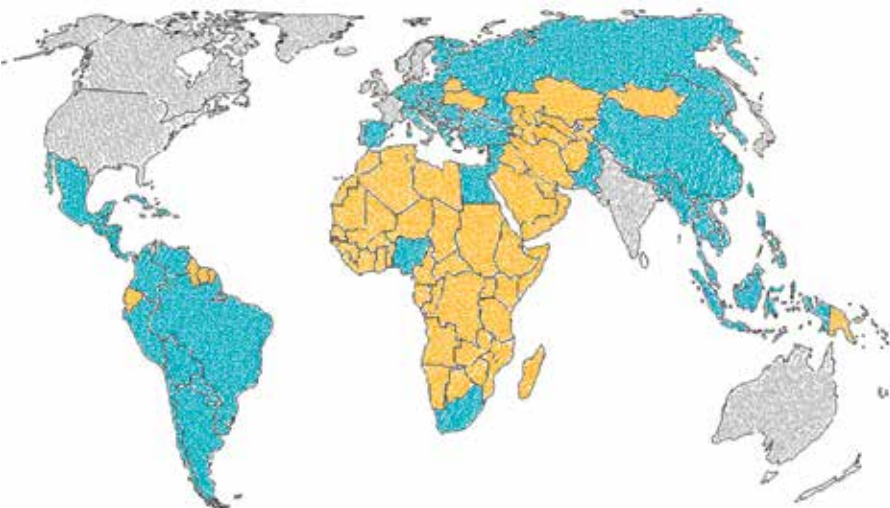


Figura 1.

De color gris países con suspensión en la administración, en azul en uso hasta el día de hoy, en amarillo sin información. Modificado de: Stamm-schulte T, et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015.

Ciudad de México, a decir: Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga», Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital general «Dr. Manuel Gea González» y el Hospital Dalinde. La distribución por áreas se detalla en el cuadro I.

Del total de los sujetos sondeados, 82.3% (n = 149) dijo usar el metamizol en su práctica diaria. El resto, 17.7% (n = 32) no usa el medicamento. La vía de administración preferida de los que usan el metamizol es la vía intravenosa en el 81.8% (n = 148) de los casos, a diferencia del 18.2% (n = 33) que prefiere otras vías tales como: la oral 7.2% (n = 13), la intramuscular 3.9% (n = 7) y, finalmente, la administración rectal 0.6 % (n = 1).

Durante la entrevista, se cuestionó en qué tipo de dolor utilizan o deben utilizar el metamizol según su experiencia. El 40.9% (n = 74) de los participantes consideró que debe ser usado más comúnmente en el dolor de tipo nociceptivo somático (muscular); mientras que un menor porcentaje, 35.9% (n = 65), para dolor tipo nociceptivo visceral (cólico),

un 12.3% (n = 22) lo puede usar para cualquier tipo de dolor y sólo el 5.6% (n = 10) lo utiliza como coadyuvante al manejo del dolor neuropático exclusivamente.

Por otro lado, también se interrogó acerca del efecto esperado para aquéllos que usan de forma habitual el metamizol. En el rubro de efectos combinados, se incluyó la suma de dos o más de los siguientes: analgésico, antipirético, antiinflamatorio y antiespasmódico. La distribución porcentual se muestra en el cuadro II.

La medicación de metamizol fue examinada según la dosificación diaria de uso común expresada por los participantes del estudio. Se observó que un 74% (n = 134) elige una dosis de metamizol que oscila entre los 500 mg a 2.5 g/dosis. Un menor porcentaje, 16.6% (n = 30), afirmó usar dosis en un rango de 2.5 a 4 g/dosis, mientras que el resto calcula la dosis de 10 a 15 mg/kg (0.6%, n = 1) o bien, de 20 a 35 mg/kg de peso (0.6%, n = 1). Registramos el uso de más de 4 g/dosis de metamizol en un sujeto de estudio (0.6%). El tiempo de uso de metamizol se muestra en el cuadro III.

Asimismo, la herramienta de sondeo contenía cuestionamientos con respecto a los efectos adversos del metamizol. Algunas de las respuestas incluyeron dos o más efectos conocidos por el participante. Los cuadros IV y V muestran de forma general los efectos más frecuentes.

Finalmente, al planteamiento final con respecto a si el metamizol está considerado o no dentro del grupo de los AINES

Cuadro I. Especialidades participantes.

| | Número (n) | Porcentaje (%) |
|-----------------------------------|------------|----------------|
| Algología | 4 | 2.1 |
| Anestesiología | 76 | 42.0 |
| Angiología | 8 | 4.4 |
| Cirugía General | 12 | 6.6 |
| Cirugía Pediátrica | 2 | 1.1 |
| Cirugía Maxilofacial | 2 | 1.1 |
| Cirugía de Colon y Recto | 2 | 1.1 |
| Cirugía Plástica y Reconstructiva | 1 | 0.6 |
| Servicio de Endoscopía | 2 | 1.1 |
| Enfermería | 5 | 2.8 |
| Ginecología y Obstetricia | 12 | 6.6 |
| Gastroenterología | 1 | 0.6 |
| Medicina General | 1 | 0.6 |
| Nefrología | 1 | 0.6 |
| Neonatología | 1 | 0.6 |
| Neumología | 1 | 0.6 |
| Neurocirugía | 4 | 2.2 |
| Oftalmología | 1 | 0.6 |
| Otorrinolaringología | 9 | 5.0 |
| Pediatría | 4 | 2.2 |
| Médico de pregrado | 7 | 3.9 |
| Radiología e Imagen | 1 | 0.6 |
| Traumatología y Ortopedia | 8 | 4.4 |
| Cirugía de Cardio-Tórax | 3 | 1.7 |
| Unidad de Cuidados Intensivos | 3 | 1.7 |
| Urología | 8 | 4.4 |
| No identificados | 2 | 1.1 |
| Total | 181 | 100.0 |

Cuadro II. Efecto esperado del metamizol.

| | Número (n) | Porcentaje (%) |
|--------------------------|------------|----------------|
| Analgésico | 55 | 30.4 |
| Antipirético, analgésico | 45 | 24.9 |
| Efectos combinados | 33 | 18.2 |
| Antipirético | 29 | 16.0 |
| Antiinflamatorio | 4 | 2.2 |
| Antiespasmódico | 3 | 1.7 |
| Sin respuesta | 12 | 6.6 |

Cuadro III. En caso de usar el metamizol, ¿durante cuánto tiempo utiliza usted el fármaco?

| | Número (n) | Porcentaje (%) |
|----------------------------|------------|----------------|
| Menos de 3 días | 88 | 48.6 |
| 3 días | 43 | 23.8 |
| 5 días | 20 | 11.0 |
| 7 días | 9 | 5.0 |
| 10 días | 1 | 0.6 |
| Dolor agudo postoperatorio | 4 | 2.2 |
| Sin respuesta | 16 | 8.8 |

Cuadro IV. ¿Cuáles efectos adversos conoce del fármaco?

| | Número (n) | Porcentaje (%) |
|-----------------|------------|----------------|
| Hipotensión | 125 | 69.0 |
| Alérgicos | 24 | 13.2 |
| Agranulocitosis | 17 | 9.4 |
| Otros | 33 | 18.2 |
| Ninguno | 8 | 4.4 |
| Sin respuesta | 15 | 8.3 |

Cuadro V. Otros efectos adversos conocidos del metamizol.

| | Número (n) | Porcentaje (%) |
|---------------------------|------------|----------------|
| Dolor a la administración | 1 | 0.6 |
| Hemólisis | 1 | 0.6 |
| Exantema | 1 | 0.6 |
| Fiebre reactiva | 1 | 0.6 |
| Flebitis | 1 | 0.6 |
| Náusea | 1 | 0.6 |
| Ninguno en práctica | 3 | 1.7 |
| Prurito, máculas | 1 | 0.6 |
| Rash cutáneo | 2 | 1.1 |
| Taquicardia | 1 | 0.6 |

y el porqué, los participantes respondieron lo especificado en los cuadros VI y VII.

Fue interesante encontrar que, si bien cuatro de cada cinco médicos utiliza el medicamento, la mitad de ellos lo considera un AINE; mientras quienes no lo consideran como tal, el 50% no sabe dónde catalogarlo. Al referir la importancia del fármaco en la población, se realizó un análisis de las características farmacológicas del medicamento.

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

El metamizol (dipirona) es una pirazolona con efectos analgésicos —tanto a nivel periférico como central—, antipiréticos, espasmolíticos, con una potencia antiinflamatoria menor que otros AINEs (en realidad casi nula), tales como aspirina, indometacina, fenilbutazona; sin embargo, se observa un efecto antiinflamatorio importante a dosis mayores de 4 g, con pH no ácido y con un pKa casi neutro, baja unión a proteínas aproximadamente 54% y pasa la barrera hematoencefálica con facilidad⁽⁴⁻⁶⁾. Se considera un derivado de la aminopirina, también denominada noramidopirina, dipirona, metampirone; cuyo nombre químico es 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilsulfonato⁽⁷⁾.

Es un profármaco que se hidroliza rápidamente por un mecanismo no enzimático para formar 4-metilaminoantipi-

Cuadro VI. ¿Considera usted al metamizol dentro del grupo de los AINES?

| | Número (n) | Porcentaje (%) |
|---------------|------------|----------------|
| Sí | 91 | 50.3 |
| No | 43 | 23.8 |
| Lo desconoce | 37 | 20.4 |
| Sin respuesta | 10 | 5.5 |
| Total | 181 | 100.0 |

Cuadro VII. ¿Por qué es o no un AINE?

| | Número (n) | Porcentaje (%) |
|--------------------------|------------|----------------|
| Acción diferente a AINEs | 16 | 8.8 |
| Acción similar a AINEs | 2 | 1.1 |
| Efecto farmacológico | 32 | 17.7 |
| Mecanismo de acción | 43 | 23.9 |
| No sabe mecanismo | 19 | 10.5 |
| Por su clasificación | 1 | 0.6 |
| Por su molécula | 13 | 7.2 |
| Lo desconoce | 55 | 30.4 |
| Total | 181 | 100.0 |

rina (4-MAA) su principal metabolito activo. El 4-MAA se metaboliza en el hígado por desmetilación y produce 4-aminoantipirina (4-AA); a su vez, el 4-MAA por oxidación genera 4-formilaminoantipirina (4-FAA); y finalmente la 4-AA es acetilada por la N-acetil-transferasa para formar 4-acetilaminoantipirina (4-AAA). Dos de estos cuatro metabolitos, 4-AA y 4-MAA, son metabolitos bioactivos y pueden ser identificados en el plasma humano después de su administración^(4,8,9).

La fracción activa 4-MAA tiene 85% de biodisponibilidad después de la administración oral en forma de tableta, y toma un corto tiempo para lograr concentraciones sistémicas máximas (t_{max} de 1.2 a 2.0 horas). La biodisponibilidad luego de la administración intramuscular y rectal es de 87 y 54%, respectivamente. El efecto analgésico alcanza su pico entre 20 y 45 minutos después de la administración intravenosa. La unión a proteínas plasmáticas de los cuatro metabolitos es 57.6% para 4-MAA, 47.9% para 4-AA, 17.8% para 4-FAA y 14.2% para 4-AAA. El volumen aparente de distribución es de aproximadamente 1.15 L por kg de masa corporal. El aclaramiento renal de los cuatro metabolitos es en promedio entre 3 y 7 y 0 mL/min (0.18 a 4.2 L/h)⁽⁹⁾.

El mecanismo de acción a nivel periférico es el resultado de la reducción en la actividad de nociceptores sensibles a la activación de dolor y centralmente al actuar sobre la sustancia gris periacueductal, activando las vías inhibitorias del dolor. A nivel periférico involucra la inhibición de la COX, espe-

cíficamente la isoenzima COX 2, con poca actividad por la COX 1, lo que brinda cierta protección a nivel gastrointestinal a diferencia de los AINEs no selectivos⁽⁸⁾.

Si bien inhibe la COX, los mecanismos por los cuales lo realiza son diferentes a los fármacos AINEs, ya que el metabolito activo 4-MAA oxida los donadores de radicales, bloqueando así el inicio de la reacción catalítica y/o el siguiente avance del ciclo catalítico por reducción de los estados de oxidación, en un mecanismo similar al propuesto para paracetamol⁽¹⁰⁾.

Además, la activación de la vía óxido nítrico-GMP cíclico-canales de potasio provoca la apertura de canales de potasio, hiperpolarizando la neurona primaria o nociceptor, llevando a su desensibilización⁽¹¹⁾. Este último mecanismo se ha asociado como un efecto antihiperálgico y antiespasmódico⁽¹²⁾.

Desde 1986, Carlsson et al.⁽¹²⁾ describieron una activación de la inhibición neuronal a nivel de la materia gris periacueductal como su principal mecanismo de acción a nivel central. En 1998, Beirith et al.⁽¹³⁾ confirman este mecanismo de acción en estudios realizados en ratones. Más tarde, Tortorici y colaboradores⁽¹⁴⁾ en el año 2000, y Vázquez y colaboradores⁽¹⁵⁾ en el 2005 también reportan que la administración de metamizol en la sustancia gris periacueductal en ratas provoca antinocicepción. El efecto es mediado por circuitos opioidérgicos endógenos situados en la propia sustancia gris periacueductal, pero también se ha encontrado acción en el núcleo del rafe magno, estructuras adyacentes y hasta en la médula espinal⁽¹⁴⁾.

Escobar y colaboradores⁽¹⁶⁾ señalaron un mecanismo de acción sobre la vía endocanabinoide, refiriendo que los endocanabinoides y su receptor CB1 contribuyen a los efectos antinociceptivos de metamizol; de hecho, el efecto espasmolítico también está relacionado con la formación de

las amidas araquidonoles, que estimulan a estos receptores endocanabinoides⁽¹⁶⁾.

Puede afectar la permeabilidad de la membrana celular y de los canales iónicos y, a su vez, podría reducir o inhibir la concentración de los aminoácidos excitatorios y además inhibir los receptores N-metil-D-aspartato, mecanismo importante en la migraña con aura, debido a que en esta patología hay un estado de hiperexcitabilidad neuronal, con mayor concentración de aminoácidos excitatorios en líquido cefalorraquídeo, como glutamato y aspartato⁽¹⁷⁾.

En cuanto al efecto antipirético, Malvar et al.⁽¹⁸⁾ refieren que el metamizol puede bloquear tanto la vía dependiente de prostaglandina como la independiente de ésta; es decir, inducida por lipopolisacáridos; por tanto, este fármaco tiene un perfil distinto de acción antipirética del de otros inhibidores de la COX, lo que le da ventaja en el tratamiento de la fiebre⁽¹⁸⁾.

Por tanto, al revisar las características del fármaco (farmacocinética y farmacodinamia) y las diferencias con medicamentos del grupo AINE, concluimos que debe ser clasificado como un analgésico no opioide y no AINE, sobre todo porque, como ya se ha resaltado, no tiene mucha injerencia sobre las prostaglandinas periféricas, a menos que se administre a una concentración mayor de 4 g/dosis⁽⁶⁾, lo cual se observa en el sondeo realizado solamente a una persona (0.6%) de la población y, en caso de utilizar estas dosis, será un mecanismo secundario como efecto analgésico. Esto no solamente es opinión del grupo revisor del fármaco, ya que la agencia española de medicamentos y productos sanitarios y el grupo revisor del artículo publicado en el *Current Opinion in Anesthesiology* de octubre del 2014, hacen referencia al metamizol perteneciente al grupo de medicamentos conocidos como otros analgésicos y antipiréticos diferentes a los AINEs^(19,20).

REFERENCIAS

- García-Martínez JM, Fresno-Vara JA, Lastres P, Bernabéu C, Ortiz-Betés P, Martín-Pérez J. Effect of metamizol on promyelocytic and terminally differentiated granulocytic cell comparative analysis with acetylsalicylic acid and diclofenac. *Biochemical Pharmacology*. 2003;65:209-217.
- Stammschulte T, Ludwig WD, Mühlbauer B, Bronder E, Gundert-Remy U. Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990-2012. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;15.
- COFEPRIS. Comunicado a los profesionales de la salud, recomendación del uso de metamizol. 2010. Disponible en: <http://201.147.97.109:8080/ReaccionesAdversas/Prof1>
- Levy M, Brune K, Zylber-Katz E, Cohen O, Caraco Y, Geisslinger G. Cerebrospinal fluid prostaglandins after systemic dipyrone intake. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64:117-122.
- Cohen O, Zylber-Katz E, Caraco Y, Granit L, Levy M. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of dipyrone metabolites after a single oral dose of dipyrone. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54:549-553.
- Kassian-Rank A. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. Foro de investigación y tratamiento de dolor para la comunidad médica. 2013: 5-13. Disponible en: <http://132.248.9.34/hevila/DolorclinicayterapiaRevistamexicanadealogia/2002-03/vol1/no2/1.pdf>
- Bentur Y, Cohen O. Dipyrone overdose. *J Toxicol*. 2004;42:261-265.
- Hinz B, Cheremina O, Bachmakov J, Renner B, Zolk O, Fromm MF, et al. Dipyrone elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *FASEB J*. 2007;21:2343-2351.
- Levy M, Zylber-Katz E, Rosenkranz B. Clinical pharmacokinetics of dipyrone and its metabolites. *Clin Pharmacokinet*. 1995;28:216-234.
- Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, Michaelis M, Geisslinger G, Scholich K. Inhibition of cyclooxygenases by dipyrone. *British Journal of Pharmacology*. 2007;151:494-503.
- Ortiz MI, Castañeda-Hernández G, Granados-Soto V. Possible involvement of potassium channels in peripheral antinociception induced by metamizol: lack of participation of ATP-sensitive K⁺ channels. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003;74:465-470.
- dos Santos GG, Dias EV, Teixeira JM, Athie MC, Bonet IJ, Tambeli CH, et al. The analgesic effect of dipyrone in peripheral tissue involves two different mechanisms: neuronal K(ATP) channel opening and CB(1) receptor activation. *Eur J Pharmacol*. 2014;741:124-131.
- Beirith A, Santos AR, Rodrigues AL, Creczynski-Pasa TB, Calixto JB. Spinal and supraspinal antinociceptive action of dipyrone in formalin,

- capsaicin and glutamate tests. Study of the mechanism of action. *Eur J Pharmacol.* 1998;345:233-245.
14. Tortorici V, Vanegas H. Opioid tolerance induced by metamizol (dipyrone) microinjections into the periaqueductal grey of rats. *Eur J Neurosci.* 2000;12:4074-4080.
 15. Vázquez E, Hernandez N, Escobar W, Vanegas H. Antinociception induced by intravenous dipyrone (metamizol) upon dorsal horn neurons: involvement of endogenous opioids at the periaqueductal gray matter, the nucleus raphe magnus, and the spinal cord in rats. *Brain Res.* 2005;1048:211-217.
 16. Escobar W, Ramirez K, Avila C, Limongi R, Vanegas H, Vazquez E. Metamizol, a non-opioid analgesic, acts via endocannabinoids in the PAG-RVM axis during inflammation in rats. *Eur J Pain.* 2012;16:676-689.
 17. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous dipyrone in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: A randomized, double blind, placebo controlled study. *Headache.* 2002;42:862-871.
 18. Malvar Ddo C, Soares DM, Fabrício AS, Kanashiro A, Machado RR, Figueiredo MJ, et al. The antipyretic effect of dipyrone is unrelated to inhibition of PGE(2) synthesis in the hypothalamus. *Br J Pharmacol.* 2011;162:1401-1409.
 19. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2014/10/28/78380.pdf>
 20. Pogatzki-Zahn E, Chandrasena C, Schug SA. Nonopioid analgesics for postoperative pain management. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27:513-519.