

Investigación original

Identificación de reacciones adversas por dipirona en pacientes de un hospital de tercer nivel

Identification of adverse drug reactions in patients treated with dipyron in a third level hospital

Jorge Enrique Machado-Alba¹ ^{CVLAC}, **Edwar Andrés Cardona-Trejos²**, **Leidy Viviana Sánchez-Morales²**, **Luisa Fernanda Rodríguez-Ramírez²**

Fecha correspondencia:

Recibido: julio 26 de 2018.

Revisado: enero 21 de 2019.

Acceptado: enero 24 de 2019.

Forma de citar:

Machado-Alba JE, Cardona-Trejos EA, Sánchez-Morales LV, Rodríguez-Ramírez LF. Identificación de reacciones adversas por dipirona en pacientes de un hospital de tercer nivel. Rev CES Med 2019; 33(1): 13-20.

Open access

[© Derecho de autor](#)

[Licencia creative commons](#)

[Ética de publicaciones](#)

[Revisión por pares](#)

[Gestión por Open Journal System](#)

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.33.1.2)

[cesmedicina.33.1.2](#)

ISSN 0120-8705

e-ISSN 2215-9177

Comparte



Resumen

Introducción: la dipirona es un antipirético, analgésico y antiespasmódico, posicionado como una de las primeras opciones en el manejo del dolor. El objetivo de esta investigación fue establecer la incidencia de efectos adversos relacionados al uso de dipirona en pacientes internados en un hospital de tercer nivel en la ciudad de Pereira -Risaralda durante 2016. **Métodos:** estudio descriptivo que incluyó pacientes con cualquier efecto adverso relacionado con el uso de dipirona. Se utilizó la clasificación de reacciones adversas de Rawlins y Thompson. La relación de causalidad se calculó con la escala de Naranjo. **Resultados:** se evaluaron 59 pacientes con reacciones adversas por el uso de dipirona, con una edad media de $44,4 \pm 21,6$ años y el 52,5 % eran mujeres. La mayoría de las reacciones se presentaron en el servicio de cirugía (52,5 %). La indicación más frecuente para su uso fue traumatismo (39 %), seguida de algún procedimiento quirúrgico (25,4 %). La reacción reapareció en 28,8 % de los casos tras una nueva administración de dipirona en la misma hospitalización. Se presentó un caso de granulocitopenia. La incidencia de reacciones adversas fue 1,4 por cada 1 000 pacientes. **Conclusión:** las reacciones adversas relacionadas con el uso de dipirona son un hallazgo poco frecuente a pesar del amplio uso del medicamento. La toxicidad hematológica se debe tener en cuenta a la hora de prescribir dipirona. Se deben mejorar los protocolos de seguridad del paciente con el fin de disminuir las posibles reacciones adversas relacionados con la administración de medicamentos.

Palabras clave: Dipirona; Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos; Calidad de la atención de salud; Farmacovigilancia.

Abstract

Background. Dipyron is an antipyretic, analgesic and antispasmodic, positioned as one of the first options in pain management. The aim was to establish the incidence of adverse effects related to the use of dipyron in patients hospitalized in a third level hospital in the city of Pereira- Colombia during 2016. **Methods:** A descriptive study that included patients with any adverse effect related to the use of dipyron. The classification of adverse reactions of Rawlins and Thompson was used. The causal relationship was

Sobre los autores:

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

2. Médicos generales. Facultad de Ciencias de la Salud, Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Universidad Tecnológica de Pereira-Audifarma S.A.

En muchos países, la dipirona es una de las primeras opciones para manejo del dolor; sin embargo, su asociación con agranulocitosis (estimada en uno por cada millón de pacientes tratados) llevó a que en 1977 la Food and Drug Administration (F.D.A.) prohibiera su uso en Estados Unidos.

calculated with Naranjo scale. **Results:** A total of 59 patients were evaluated for adverse reactions with the use of dipyrone, with a mean age of 44.36 ± 21.6 years and 52.5% were women. The reactions occurred mainly in surgical patients (52.5%). The most frequent indication for its use was trauma in 39 % of cases, followed by some surgical procedure (25.4%). In 28.8% of the cases, the event reappeared after a new administration of dipyrone during the same hospitalization. A case of granulocytopenia was presented. The incidence of adverse events with dipyrone was 1.4 per 1000 patients. **Conclusion:** Adverse reactions related to the use of dipyrone are a rare finding despite the wide use of the drug. Hematological toxicity should be considered when prescribing dipyrone. Patient safety protocols should be improved in order to reduce possible adverse events related to the administration of medications.

Keywords: Dipyrone; Metamizol; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Quality of Health Care; Pharmacovigilance.

Introducción

La dipirona (metamizol) es un fármaco antipirético, analgésico y antiespasmódico perteneciente a la familia de las pirazolonas. Se ha utilizado ampliamente para el manejo del dolor agudo postoperatorio o debido a cáncer, cólicos y migraña (1-3), pese a que no se conoce bien su mecanismo de acción; sin embargo, se estima que produce alguna inhibición de la ciclooxigenasa a nivel central y periférico y, además, de activar sistemas opioides y canabionoides sumado a su efecto antiespasmódico (4,5).

En muchos países es una de las primeras opciones para manejo del dolor; sin embargo, su asociación con agranulocitosis (estimada en uno por cada millón de pacientes tratados) llevó a que en 1977 la *Food and Drug Administration* (F.D.A.) prohibiera su uso en Estados Unidos (6,7).

En algunos estudios se reporta que no se tienen claramente definidas sus indicaciones, la población en que es más grande el beneficio que el riesgo o el tipo y la incidencia de reacciones adversas medicamentosas asociadas. Pese a lo anterior se ha hallado una sobredosificación de dipirona (8,9) y se han reportado reacciones adversas severas con su uso (10,11).

Con el uso de dipirona se han reportado reacciones adversas tales como discrasias sanguíneas (pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia), síndrome hemolítico urémico, enfermedad del suero, anemia hemolítica (1,12,13), hipotensión, vasculitis por hipersensibilidad, infarto del miocardio, choque cardiogénico, síndrome de Kounis (14-17), anafilaxia grave y síndrome de Stevens-Johnson (18), exantemas, reacción escarlatiforme, urticaria, abscesos cutáneos, necrólisis epidérmica tóxica, fascitis necrotizante (19), nefritis intersticial, falla renal aguda (20) alveolitis, neumonitis, broncoespasmo y angioedema (21), náuseas, vómito, irritación gástrica y xerostomía (1).

Debido que su uso sigue siendo controversial, a que es un analgésico ampliamente utilizado y a que existe poca información actualizada sobre su perfil de seguridad, se planteó como objetivo establecer la incidencia de efectos adversos asociados a este fármaco en pacientes internados en un hospital de tercer nivel en la ciudad de Pereira, Colombia.

Metodología

Estudio prospectivo de seguimiento de una cohorte que consideró a todas las personas de cualquier edad y sexo que manifestarán cualquier reacción adversa relacionada con la administración de dipirona, en los servicios de urgencias, hospitalización, cirugía, unidad de cuidados intensivos, unidad de cuidados intermedios del Hospital Universitario San Jorge entre el 16 de junio de 2016 y el 23 de abril de 2017 hasta completar el tamaño de muestra esperado. Mediante el paquete estadístico Epiinfo 7.2 se estimó, con un error del 5 % y una frecuencia esperada del 4 %, un tamaño de muestra de 59 individuos.

Los pacientes fueron identificados por el personal de salud de los diferentes servicios del hospital y un médico entrenado verificó que cumpliera los criterios de estar internado y haber recibido al menos una dosis de dipirona después de su ingreso. Se consideró como criterio de exclusión que el paciente hubiese recibido el analgésico antes de su internación o se negara a participar en el estudio.

Previa firma de un consentimiento informado cada paciente sospechoso de presentar una reacción adversa medicamentosa fue sometido a un protocolo de preguntas y cuyas respuestas se registraron en el formato que para tal fin tiene establecido el Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) de Colombia, denominado FOREAM (Formato de reporte de reacciones adversas medicamentosas) disponible libremente y que recoge datos sociodemográficos y de variables relacionadas con el empleo del medicamento y la aparición de alguna manifestación o reacción adversa.

La incidencia acumulada de reacciones adversas medicamentosas sospechosas de estar asociadas a dipirona fue de 1,39 por 1 000 pacientes/año.

Se utilizó la clasificación de reacción adversa medicamentosa de Rawlins y Thompson que las ordena especialmente en A y B (22). La relación de causalidad entre los efectos indeseables y el medicamento se estableció mediante la metodología para estimación de probabilidad de reacciones adversas medicamentosas, diseñada por Naranjo *et al.* (23).

Se clasificó el desenlace en: *leve* para los pacientes dados de alta después de la atención o que no requirieron ningún tiempo adicional de observación; *moderado* para aquellos que requirieron varias horas de observación y, *grave*, para quienes el efecto prolongó su hospitalización (24). Los datos se almacenaron, procesaron y analizaron en el paquete estadístico SPSS 23.0[®] para Windows. Se usaron frecuencias absolutas y proporciones. La información fue revisada y validada por un médico farmacólogo para evitar sesgos en su recolección y digitación. Y todas las reacciones adversas medicamentosas identificadas fueron reportadas al responsable del hospital en el formato FOREAM.

Este estudio contó con el aval del Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira en la categoría de investigación sin riesgo. No se registraron datos personales de pacientes y se respetaron los principios éticos establecidos por la Declaración de Helsinki.

Resultados

Durante 11 meses de seguimiento se encontró que un total de 42 300 pacientes recibieron al menos una dosis de dipirona durante el curso de su atención en alguno de los servicios del hospital. En 59 casos se identificó alguna reacción adversa medicamentosa sospechosa de estar relacionada con la administración de la dipirona

durante su periodo de internación. El 52,5 % de estos casos (n=31) eran mujeres y la media de edad fue $44,4 \pm 21,6$ años (rango: 2-80 años). La incidencia acumulada de reacciones adversas medicamentosas sospechosas de estar asociadas a dipirona fue de 1,39 por 1 000 pacientes/año.

Las reacciones adversas medicamentosas presentadas con mayor frecuencia fueron rash, disnea y reacción anafiláctica grave (cuadro 1). Según el algoritmo de causalidad, la mayoría fueron clasificadas como posibles (66,1 %), seguidas de probables (32,2 %) y algunas pocas fueron definitivas (1,7 %). Como dato llamativo se halló un caso de granulocitopenia asociada a dipirona (incidencia de 2,1 por 100 000 pacientes/año).

Cuadro 1. Distribución de las reacciones adversas presentadas por los pacientes atendidos en un hospital de tercer nivel en Pereira, Colombia 2016-2017

<i>Reacción adversa</i>	<i>%</i>
Rash	78,0
Dificultad respiratoria	5,1
Reacción anafiláctica grave	3,4
Edema facial	3,4
Hipotensión	3,4
Nauseas	3,4
Angioedema	1,7
Granulocitopenia	1,7

Se halló un caso de granulocitopenia asociada a dipirona (incidencia de 2,1 por 100 000 pacientes/año).

La mayoría de las personas fueron atendidas en el servicio de cirugía (52,5 % de los casos), seguido de hospitalización (23,7 %), urgencias (13,6 %), ginecología y obstetricia (5,1 %), la unidad de cuidados intermedios (3,4 %) y por último la unidad de cuidados intensivos (1,7 %). Las causas por las cuales se tuvo que administrar dipirona fueron dolor por algún traumatismo (39 %), seguido de control del dolor tras una cirugía (25,4 %), dolor por algún tipo de cáncer (11,9 %), dolor agudo de causa desconocida (10,2 %), fiebre y dolor asociados a una infección (8,5 %), y finalmente algunos casos de dolor crónico a estudio (5,1 %).

Se consideró que se trató de reacciones leves en el 89,8 % de los casos y 10,2 % fueron graves. El 15,3 % de estos pacientes tenían algún antecedente de reacciones adversas medicamentosas relacionadas con el uso de dipirona. Además, la reacción reapareció en 28,8 % de los casos tras una nueva administración de la dipirona durante la misma hospitalización.

Los medicamentos más utilizados para el manejo de las reacciones adversas medicamentosas fueron los antihistamínicos en combinación con corticosteroides (28,8 %), seguido de antihistamínicos en monoterapia (13,6 %), corticosteroides (6,8 %) y adrenalina (3,4 %).

Discusión

En muchos hospitales del mundo la dipirona es uno de los analgésicos no opioides preferido en el manejo del dolor agudo y en algunos países se ha considerado que el

riesgo de reacciones adversas medicamentosas (como agranulocitosis, entre otras) no supera los beneficios en el alivio del dolor, dada la poca frecuencia con que se presenta ([10,25](#)).

Estudios realizados en Colombia muestran resultados similares: con una media de edad de los pacientes de 46,4 años aunque con predominio del sexo masculino (55,5 %); además, la mayoría de los efectos adversos relacionados con su uso fueron la falla terapéutica (21,6 %), las náuseas y el vómito (14,8 %), y las reacciones de hipersensibilidad como la erupción cutánea (7,9 %), lo que contrasta con este reporte en que las reacciones alérgicas cutáneas fueron las más frecuentes ([9,11](#)).

Un estudio realizado en población europea muestra que dentro de las reacciones de hipersensibilidad a dipirona, la mayoría fueron anafilaxia (60 %) y urticaria (31,8 %), lo que difiere con los datos presentados ([26](#)). Un metaanálisis de 2015 en el que se evalúa la seguridad de la dipirona a corto plazo comparándola con placebo y otros analgésicos, muestra que es segura y su asociación con mortalidad es baja, lo que apoya su amplio uso en la práctica hospitalaria ([27](#)). También se han reportado casos de reacciones de hipersensibilidad severas asociadas al uso de dipirona sin el antecedente de hipersensibilidad ([11](#)).

Con respecto a la severidad de las reacciones adversas se ha encontrado que la mayoría de las reacciones a dipirona son clasificadas como moderadas (51,5 %), seguidas de leves (23,6 %), no clasificables (17,5 %), graves (6,4 %) y fatales (1 %) ([28](#)), a diferencia de este trabajo en que la mayoría fueron leves, lo que posiblemente puede explicarse por un mayor número de reportes y centros de recolección de información ([7,9,12,27,28](#)). Además, los resultados del análisis de causalidad según la escala de Naranjo *et al.* son muy similares a los de otro estudio llevado a cabo en Colombia en que la mayoría fueron probables (52,7 %), seguido de posibles (34,9 %) y un 10,4 % se consideraron definitivas ([28](#)).

Un metaanálisis de 2015 en el que se evalúa la seguridad de la dipirona a corto plazo comparándola con placebo y otros analgésicos, muestra que es segura y su asociación con mortalidad es baja, lo que apoya su amplio uso en la práctica hospitalaria.

Todo lo anterior hace fundamental que las reacciones adversas sean clasificadas y reportadas para que sirvan de soporte en la toma de decisiones sobre la selección de medicamentos seguros en los hospitales ([29](#)).

La incidencia de efectos adversos con el uso de dipirona, en especial la agranulocitosis, puede tener relación con la zona geográfica donde sea utilizada ([1,10,27,29](#)). Para América Latina se ha informado una baja incidencia, calculada en 1,6 casos por millón de habitantes al año y en países europeos se ha estimado entre 1,9 y 9,2 casos por millón de habitantes al año ([1,28-30](#)).

Debe resaltarse el elevado número de pacientes que tuvieron una reexposición a la dipirona luego de presentado el efecto adverso durante la misma hospitalización; situación preocupante que evidencia la falta de adherencia a los protocolos de seguridad del paciente y que puede estar relacionada con la falta de conciliación de la información de los pacientes al momento de cambiar de servicios en el hospital, lo cual no fue evaluado en este trabajo. Este comportamiento ya ha sido observado en estudios previos ([30](#)).

Se deben reconocer algunas limitaciones del estudio que implican la falta de seguimiento de las secuelas y desenlaces que se pudieron presentar tras la reacción adversa: no se hizo seguimiento al cambio de servicio de internación ni a la conciliación de medicamentos de cada paciente. Pese a que se fue muy estricto en los

criterios para la calificación de los algoritmos de causalidad, se trató de pacientes que recibieron diferentes medicamentos y es posible que alguna de las reacciones adversas medicamentosas pudiera estar asociada a algún otro. Sin embargo, tiene fortalezas como el gran volumen de pacientes que recibieron dipirona durante el periodo de estudio y la búsqueda activa de los casos.

Conclusiones

Con los resultados obtenidos se puede concluir que las reacciones adversas asociadas con el uso de dipirona son un hallazgo poco frecuente a pesar de su amplio uso. Pero las múltiples descripciones en la literatura que hacen referencia a la toxicidad hematológica son una posibilidad que se debe tener en cuenta al momento de prescribir dipirona, aunque se presentan con poca frecuencia. Es indudable que se deben mejorar los protocolos de seguridad del paciente con el fin de disminuir las posibles reacciones adversas relacionados con la administración de medicamentos y se deben seguir haciendo estudios en otros ámbitos que profundicen más en la seguridad de la dipirona.

Las reacciones adversas asociadas con el uso de dipirona son un hallazgo poco frecuente a pesar de su amplio uso.

Conflictos de intereses: Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Fuentes de financiación: Esa investigación no recibió financiación.

Bibliografía

1. Buitrago-González TP, Calderón-Ospina CA, Vallejos-Narváez A. Dipirona: ¿Beneficios subestimados o riesgos sobredimensionados? Revisión de la literatura. *Rev Colomb Cienc Quím Farm.* 2014;43:173-95.
2. Edwards J, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ, Derry S. Single dose dipyrrone for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(9):CD003227.
3. Koster HT, Avis HJ, Stevens MF, Hollmann MW. Metamizole in postoperative pain management. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012;156(14):A43234. Alves D, Duarte I. Involvement of ATP-sensitive K(+) channels in the peripheral antinociceptive effect induced by dipyrrone. *Eur J Pharmacol.* 2002;444(1-2):47-52.
4. Campos C, de Gregorio R, Garcia-Nieto R, Gago F, Ortiz P, Alemany S. Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol. *Eur J Pharmacol.* 1999;378(3):339-47.
5. Dorr VJ, Cook J. Agranulocytosis and near fatal sepsis due to 'Mexican aspirin' (dipyrrone). *South Med J.* 1996;89(6):612-4.
6. Vallejos Narváez A, Ruano C, Avila MP, Latorre S, Delgadillo J, Manosalva G, *et al.* Analgésicos en el paciente hospitalizado: Revisión de tema. *Rev Colomb Cienc Quím Farm.* 2015; 44: 107-27.
7. Vallejos A, Ruano C, Latorre S, Calvache J. Perfil de uso y rango de dosis de analgésicos en un hospital de cuarto nivel en Bogotá. *Rev Méd Risaralda.* 2015;21:11-4.
8. Montoya GA, Vaca C, Parra MF. Detección de efectos secundarios asociados a la administración de tramadol y dipirona en un hospital de alta complejidad. *Bio-médica.* 2009;29:369-81.

Es indudable que se deben mejorar los protocolos de seguridad del paciente con el fin de disminuir las posibles reacciones adversas relacionados con la administración de medicamentos.

9. Machado-Alba J, Sánchez-Morales L, Rodríguez-Ramírez L. Dipyrone-related granulocytopenia. Case report. *Colomb J Anesthesiol*. 2018;46:327-30.
10. Machado-Alba J, Urbano-Garzón S, Gallo-Gómez Y, Zuluaiuca S, Henao Y, Parra-do-Fajardo I. Reacción de anafilaxia grave por dipirona sin antecedente de hipersensibilidad. Informe de caso. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2017;45:8-11.
11. Basak GW, Drozd-Sokolowska J, Wiktor-Jedrzejczak W. Update on the incidence of metamizole sodium-induced blood dyscrasias in Poland. *J Int Med Res*. 2010;38(4):1374-80.
12. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58(4):265-74.
13. Franco Hernández JA, García Hernández A, Lahoz Rodríguez D. Síndrome de Kounis secundario a reacción alérgica a metamizol. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2012;59(4):217-9.
14. Kose N, Akin F. PP-216 A case of inferior acute myocardial infarction due to intravenous metamizole use. *Int J Cardiol*. 2013;163(3):S166.
15. Garcipérez de Vargas FJ, Mendoza J, Sánchez-Calderón P, Ortiz C, Porro R, Moggollón-Jiménez MV. Cardiogenic Shock Secondary to Metamizole-induced Type II Kounis Syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(12):1138-9.
16. Juste JF, Garces TR, Enguita RG, Blasco PC, Trallero JA. Cardiac complications in a metamizole-induced type I Kounis syndrome. *Braz J Anesthesiol*. 2016;66(2):194-6.
17. Hearn L, Derry S, Moore RA. Single dose dipyrone (metamizole) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011421.
18. Salgado P, Suarez-de-la-Rica A, Maseda E, Maggi G, Hernandez-Gancedo C, Lopez-Tofino A, et al. Severe Mucor necrotizing fasciitis associated to dipyrone-induced agranulocytosis. *Rev Esp Quimioter*. 2015 Feb;28(1):58-60..
19. Redondo-Pachon MD, Enriquez R, Sirvent AE, Millan I, Romero A, Amoros F. Acute renal failure and severe thrombocytopenia associated with metamizole. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25(1):121-5.
20. Karakaya G, Kalyoncu AF. Metamizole intolerance and bronchial asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2002;30(5):267-72.
21. Rawlins MD. Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6268):974-6.
22. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45.
23. Hartwig SC, Siegel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm*. 1992;49(9):2229-32.

24. Reist L, Erlenwein J, Meissner W, Stammschulte T, Stuber F, Stamer UM. Dipyrrone is the preferred non-opioid analgesic for the treatment of acute and chronic pain. A survey of clinical practice in German speaking countries. *Eur J Pain*. 2018 Jan 29. doi: 10.1002/ejp.1194. [Epub ahead of print].
25. Blanca-López N, Pérez-Sánchez N, Agúndez JA, García-Martin E, Torres MJ, Cornejo-García JA, et al. Allergic Reactions to Metamizole: Immediate and Delayed Responses. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(4):223-30.
26. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni P, et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122918.
27. Torres Rodríguez YP, Ochoa León S. Caracterización de eventos adversos e intoxicaciones reportadas por dipirona al programa distrital de farmacovigilancia Bogotá DC 2008-2012 2013. Consultado: febrero 2018. Disponible en: <http://repository.udca.edu.co:8080/jspui/bitstream/11158/713/1/TESIS%20Caracterizaci%C3%B3n%20de%20eventos%20adversos%20por%20errores%20de%20dispensaci%C3%B3n%20VERSION%20FINAL%20040817.pdf>
28. Sundaran S, Udayan A, Hareendranath K, Eliyas B, Ganesan B, Hassan A, et al. Study on the classification, causality, preventability and severity of adverse drug reaction using spontaneous reporting system in hospitalized patients. *Pharmacy (Basel, Switzerland)*. 2018;6(4).
29. Stammschulte T, Ludwig WD, Muhlbauer B, Bronder E, Gundert-Remy U. Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990-2012. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(9):1129-38.
30. Rentero L, Iniesta C, Urbieta E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp*. 2014;38:398-404.