

Analgesia multimodal: ¿Se prescribe correctamente?

Carlos Solís Reyes*, Eva Rodríguez Carrasco*, Pedro Carballo Martín**, José Sebastián León González*

*Médico adjunto. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

**Médico residente. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

Resumen

Introducción. La analgesia multimodal adapta las diferentes técnicas de analgesia al tipo de procedimiento quirúrgico y al umbral de dolor de cada paciente. Se basa en el uso simultáneo de fármacos y procedimientos analgésicos para iniciar el manejo del dolor antes de que este aparezca. Tras la incorporación de esta modalidad de tratamiento del dolor a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, a partir de julio de 2017, hemos auditado su aplicación con el fin de valorar en un segundo estadio su eficacia. Aquí presentamos los resultados de la revisión de uno de los tres pilares básicos de la analgesia multimodal: la prescripción farmacológica.

Pacientes y métodos. Revisamos 206 historias clínicas de pacientes que ingresaron en la UCIP procedentes de quirófano. Recogimos, en una hoja de cálculo, datos de 223 prescripciones médicas de dos fármacos de uso habitual, paracetamol y metamizol. Calculamos la dosis por kilogramo de peso administrada a cada paciente en su forma intravenosa y las comparamos con las dosis protocolizadas en la UCIP.

Resultados. Todas las prescripciones estaban dentro de los márgenes de seguridad y por debajo de dosis tóxicas, pero consideramos "supradosificación" a las que estaban por encima de las recomendaciones de las diferentes agencias y asociaciones consultadas. El 56,95% de las dosis eran inadecuadas (n=127) y el 43,05% correctas (n=96). Del total de dosis inadecuadas, 51 fueron por supradosificación (40,16%) y 76 por infradosificación (59,84%). El paracetamol en menores de diez kilogramos se supradoseificó en el 92,5% de los casos (n=37) e infradosificó en el 7,5% restante. En cuanto al paracetamol en mayores de diez kilogramos la tendencia fue

a infradosificar (42%) siendo rara la supradosificación (17,07%). En cuanto al metamizol, no hubo supradosificaciones, siendo la infradosificación del 46,9% (n=15) cuando se prescribía en perfusión continua y 23,19% (n=16) cuando se hacía en bolos.

Conclusiones. La formación no parece evitar los errores en la prescripción médica. Son necesarios filtros que alerten de un posible error de prescripción para evitar riesgos de eventos adversos al paciente

Palabras claves: paracetamol, metamizol, analgesia multimodal, umbral terapéutico

Summary

Introduction. Multimodal analgesia adapts analgesic techniques to type of surgery and patient kind of pain and threshold. It is based in the joint and simultaneous use, instead of steps approach, of drugs and analgesic procedures to start pain management before this turns up. After introducing this way to treat pain in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) of the University Hospital Nuestra Señora de Candelaria, from July 2017, our group has audited its correct implementation to evaluate, in a second stage, its effectiveness. We present results of reviewing one of the basis of multimodal analgesia: pharmacological prescription.

Patients and methods. We reviewed clinical notes of 206 patients admitted to PICU from theatre. We collected data from 223 medical prescriptions regarding to drugs of common use, paracetamol and metamizole, that were introduced in a spreadsheet. Using a logical function, per kilogram dose was calculated in its intravenous formula and compared with doses protocolized at PICU.

Results. All medical prescriptions reviewed were within safe limits and far from toxic doses, but considered overdose because were

above recommendations from pharmacological associations and agencies checked. 56,9% doses were inadequate (n=127) and 43.05% corrects (n=96). From total of inadequate doses, 51 were overdoses (40.16%) and 76 low doses (59.84%). Paracetamol in less than ten kilograms was overdosed in 92.5% of cases (n=37) and prescribed in under therapeutic dose in 7.5% (n=3). In more than ten kilograms under therapeutic dose of paracetamol was in 42% of patients (n=42), overdose in 17.07% (n=14) and correct in 31.71% (n=26). Regarding metamizole there were no overdoses; under therapeutic doses were prescribed in 46.9% of cases (n=15) when in continuous infusion and 23.19% (n=16) when in bolus doses.

Conclusions. Education does not seem to avoid prescription errors. Filters are needed to warn of medical prescription errors to prevent patient adverse events.

Keywords: *paracetamol, metamizole, multimodal analgesia, therapeutic threshold*

Introducción

El dolor, en general, ha ido ganando importancia en la lista de prioridades de los médicos que tratamos el mismo; de ahí que en muchos entornos hospitalarios se haya convertido en la "quinta" constante vital.

Sin embargo, la forma en la que tratamos el mismo es un tanto caótica y dependiente del observador, médico o no. La variabilidad de su manejo deja entrever la diferente interpretación que cada persona tiene del dolor ajeno; este concepto se multiplica en la edad pediátrica ya que, sobre todo en edades muy tempranas, el dolor no lo refiere el paciente sino que lo reconoce el personal sanitario a su cuidado. Hay evidencias de que el 50% de los adultos refieren no percibir alivio adecuado de su dolor tras la cirugía¹, por lo que estimamos que este porcentaje debe ser mayor en pacientes con incapacidad para comunicar la intensidad de su dolor (población pediátrica por debajo de los seis años, parálisis cerebral, pacientes bajo sedación farmacológica,).

Anestesiastas, cirujanos y pediatras vemos un mismo problema desde diferentes ángulos; por ello, a raíz de la publicación de dos documentos de consenso sobre el manejo del dolor postquirúrgico de la Sociedad Americana de Anestesiología¹ y la Asociación de Aneste-

sistas Pediátricos del Reino Unido e Irlanda², decidimos elaborar un protocolo conjunto usando como plataforma de salida dichos documentos. Nuestro grupo acordó abordar la analgesia postquirúrgica desde un punto de vista multimodal y adaptada al tipo de cirugía^{1,2}, como alternativa a la clásica terapia en escalones que proponen algunos grupos³. Su eficacia está directamente relacionada con el cumplimiento de tres pilares básicos:

1. El tratamiento preventivo y precoz del dolor (antes incluso de que aparezca)
2. La individualización de los umbrales de dolor para cada paciente con escalas validadas para cada edad (para algunos autores no dependen solo de la idiosincrasia personal, sino también de la dieta, creencias religiosas,...)⁴
3. La dosificación y frecuencia de administración adecuadas para los analgésicos pautados y de rescate.

Fruto de esta reunión, que tuvo lugar en julio de 2017, decidimos revisar de manera retrospectiva nuestra manera de afrontar el dolor en la UCIP y, en función de los resultados, emprender iniciativas para modificar nuestro método de trabajo con el objetivo de garantizar la correcta aplicación del protocolo de analgesia propuesto. Las preguntas que pretendíamos responder son:

1. ¿Prescribimos la analgesia a dosis y frecuencia correctas?
2. ¿Usamos las escalas de dolor en UCIP y lo hacemos de forma correcta?

Nuestro grupo lleva años comprometido con la seguridad de los pacientes cuando ingresan en el hospital. Siguiendo las recomendaciones del documento "Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud. Período 2015-2020" del Ministerio de Sanidad, Igualdad y Asuntos sociales⁵, hemos implementado en la UCIP sistemas de vigilancia de indicadores de calidad con seguimiento diario para reconocer y atajar de forma precoz errores en el cuidado de los pacientes. Uno de estos sistemas es un programa de Notificación Interna de Incidentes que pusimos en marcha hace dos años; la primera revisión de esta base de datos coloca los errores de prescripción en el primer puesto en cuanto a frecuencia de incidentes notifi-

cados. En 2005, un Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización, ENEAS⁶, aporta datos preocupantes sobre la seguridad en la prescripción ya que, en su revisión, del total de eventos adversos el 37,4% estaban relacionados con la medicación, mientras que las infecciones nosocomiales de cualquier tipo representaron el 25,3%. Esta información ha hecho que nos preocupe más la respuesta a la pregunta: ¿Prescribimos la analgesia a dosis y frecuencia correctas?

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo descriptivo. Se seleccionaron todos los pacientes postquirúrgicos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos desde el 1 de enero de 2016 al 30 de junio de 2018, independientemente de la estancia en la UCIP. Los criterios de exclusión fueron la ausencia del dato del peso del paciente en la historia clínica, ya que hacía imposible el cálculo de la dosis prescrita. Se revisaron 206 historias clínica de pacientes que cumplían los criterios de inclusión. De ellos, se excluyeron 17 pacientes cuyo peso no aparecía reflejado en la historia clínica. Se separaron el total de pacientes en tres grupos según el año de ingreso, con el fin de comprobar si existían diferencias significativas en la forma de prescribir entre los tres años: 2016, 2017 y mitad de 2018.

Se limitó el estudio a los dos fármacos usados con mayor frecuencia para el control del dolor en la UCIP, paracetamol y metamizol, y a la forma de administración más frecuente que es la intravenosa.

Se recogieron datos de peso, procedencia, juicios diagnósticos, tipo de cirugía, fármacos pautados, fármacos de rescate, dosis total (que luego calculábamos según el peso), frecuencia prescrita y dosis administrada de los fármacos de rescate durante el primer y segundo día. Solo se analizaron los datos de la medicación administrada por vía intravenosa. El análisis inicial se hizo aplicando funciones lógicas para el conteo y cálculo básico de ciertas variables de la hoja de cálculo del programa LibreOffice 5.4.

Resultados

Todas las prescripciones revisadas estaban dentro de los márgenes de seguridad y muy por debajo de lo que se consideran dosis tóxicas, pero se consideraron "supradosisifica-

ción" porque estaban por encima de las recomendaciones de las diferentes agencias y asociaciones consultadas. En ninguno de los casos estudiados la prescripción en supradosisificación ha estado en niveles de intoxicación o que pudieran suponer un peligro para los pacientes.

El total de prescripciones encontradas a lo largo de los tres años, tras aplicar el criterio de exclusión antes mencionado, fue de 223. De éstas 101 correspondían a metamizol (32 en perfusión continua y 69 en bolos cada seis horas) y 122 a paracetamol (40 en pacientes menores de diez kilogramos de peso y 82 en mayores de diez).

Con el propósito de analizar la asociación entre el uso de un fármaco y su prescripción correcta, se separaron los resultados según el principio activo y, posteriormente, se unieron los dos grupos:

1. Paracetamol. Este fármaco, frente a otros analgésicos comunes, tiene la peculiaridad de variar la dosis en miligramos/kilogramos/día (mg/kg/d) en la forma de administración endovenosa a partir de los diez kilogramos de peso del paciente. Revisamos documentos actualizados de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁷, el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría⁸ y el Vademecum español⁹, y todos ellos coinciden en que la prescripción de este medicamento debería ajustarse a las siguientes recomendaciones: (1) en menores de diez kilogramos la dosis es de 30 mg/kg/d y (2) en mayores de diez kilogramos la dosis es de 60 mg/kg/d. En nuestra Unidad se siguen estas recomendaciones desde hace varios años y por tanto los resultados se han ajustado e interpretado desde estas dos indicaciones:

1a) Menores de diez kilogramos. Con respecto a este grupo se ha etiquetado como "correcta" la dosificación que se haya prescrito entre los valores de 30 a 32 mg/kg/día, considerando aceptable el hecho de que con fines prácticos se redondee la dosis hacia arriba, sin superar el 10% de la dosis recomendada por los organismos arriba mencionados. En ninguna de las prescripciones revisadas durante 2016, 2017 y 2018 la dosis asignada se encontraba dentro de los límites considerados como correctos en este estudio. La tendencia en los tres años ha sido hacia la supradosisificación en la mayoría de los pacientes: 94,4% (n=17) en

el 2016, 100% (n=14) en el 2017 y 75% (n=6) en el 2018. En el cómputo global, 37 de los 40 (92,5%) pacientes estudiados tenían una prescripción supradosificada de paracetamol. La infradosificación ocurrió en 2016 en 5,56% de los casos (n=1), no hubo en el 2017 y en el 25% (n=2) en 2018. En el 7,5% (n=3) de los casos en los tres años se prescribió una dosis infraterapéutica (tabla I).

1b) Mayores de diez kilogramos. En este grupo de pacientes, siguiendo las recomendaciones de la AEMPS, la dosis considerada como correcta en nuestro estudio es la prescrita entre los 60 a 65 mg/kg/día. Por la misma razón que en el apartado anterior, se consideró correcta la dosis redondeada entre estos márgenes. La supradosificación es de 15,8% en el 2016 (n=3), 24,14% en 2017 (n=7) y 11,76% en 2018 (n=4). La infradosificación aparece en el 63,16% de los casos en 2016, 44,83% en 2017 y 56% en 2018. En el cómputo de los tres años, las cifras muestran supradosificación en el 17,07% (n=14), infradosificación en el 51,22% (n=42) y dosis correctas en el 31,71% (n=26). En la tabla II se exponen de forma más clara estos datos.

2. Metamizol. Este fármaco se prescribe sin

autorización en pediatría, por tanto las dosis usadas se basan en estudios sobre eficacia y seguridad que no han sido aprobados por la AEMPS (o sea "fuera de ficha técnica"). Aún así, hay publicadas varias revisiones que proponen una dosificación con resultados sobre su seguridad y riesgo que justifican su uso¹⁰⁻¹². En nuestra unidad la dosis protocolizadas de metamizol es: (1) en perfusión continua 5 miligramos por kilogramo por hora (mg/kg/h), (2) bolos de 20 a 30 mg/kg/dosis cada 6 horas. Se presentan por separado los resultados de ambos grupos:

2a). Perfusión continua. En esta forma de administración del metamizol no encontramos supradosificación, siendo la infradosificación el único error de prescripción en todos los casos. Sí encontramos una mejoría a lo largo de los tres años de estudio en lo que se refiere al porcentaje de infradosificación en la prescripción sobre el total de pacientes tratados, siendo de 57,9% en 2016 (n=11), 44,4% en 2017 (n=4) y 0% en 2018. La dosis fue correcta en el 42,1% de los casos en 2016 (n=8), 55,6% en 2017 (n=5) y 100% en 2018 (n=4). En cuanto al cómputo total de los tres años, se infradosificó en el 46,9% de los casos (n=15), siendo la dosis correcta en el 53,1% (n=17) (tabla III).

Tabla I. Prescripción de paracetamol en menores de 10 kilogramos de peso. Se consideró "correcta" una prescripción entre 30 a 32 mg/kg/día

Dosis prescrita	2016 n (%)	2017 n (%)	2018 n (%)	Total n (%)
Supradosificación	17 (94,4)	14 (100)	6 (75)	37 (92,5)
Infradosificación	1 (5,6)	0 (0)	2 (25)	3 (7,5)
Correcto	0	0	0	0

Tabla II. Prescripción de paracetamol en mayores de 10 kilogramos de peso. Se consideró "correcta" una prescripción entre 60 a 65 mg/kg/día

Dosis prescrita	2016 n (%)	2017 n (%)	2018 n (%)	Total n (%)
Supradosificación	3(15,8)	7(24,14)	4(11,76)	14(17,07)
Infradosificación	12(63,2)	13(44,83)	17(50)	42(51,22)
Correcto	4 (21)	9 (31,03)	13 (38,24)	26 (31,71)

Tabla III. Prescripción de metamizol en perfusión continua. Se consideró "correcta" si la prescripción se hizo a una dosis de 5 mg/kg/hora

Dosis prescrita	2016 n (%)	2017 n (%)	2018 n (%)	Total n (%)
Infradosificación	11 (57,9)	4 (44,4)	0 (0)	15 (46,9)
Correcto	8 (42,1)	5 (55,6)	4 (100)	17 (53,1)

2b) Bolos. En este grupo la prescripción fue correcta en el 63,2% de los casos (n=12) en el 2016, 87,6% (n=28) en el 2017 y 72,2% (n=13) en el 2018; siendo el cómputo de los tres años de 76,81% (n=53). Tampoco en esta forma de administración del metamizol encontramos errores en la prescripción por supradosis, siendo la infradosis el único problema. Al igual que en el caso del paracetamol, no hubo tendencia a la mejoría en ninguno de los años estudiados, siendo el porcentaje de error de 36,8% en el 2016 (n=7), 12,5% en 2017 (n=4) y 27,8% en el 2018 (n=5). Si comparamos estos porcentajes de cada año con el cómputo total de los tres años vemos que las diferencias son mínimas, lo que refleja la escasa mejoría en los errores de prescripción que se repiten en la misma proporción año tras año: 16 casos de infradosis (23,19%) de un total de 69 pacientes (Tabla IV).

Resultados totales. Desde nuestro punto de vista, los resultados totales tiene menos interés a la hora de identificar los lugares de riesgo en la prescripción y corregir los errores de la misma, pero sí permiten comparar los datos de manera general, demostrando que la prescripción médica inadecuada sigue siendo el incidente más frecuente en la atención sanitaria. En nuestro estudio hemos revisado 223 prescripciones médicas en un entorno de UCIP y con solo dos fármacos en el escenario. De éstas, el 43% eran correctas (n=96) y el 57% no eran adecuadas (n=127). Del total de dosis consideradas inadecuadas, 51 fueron por supradosis (22,9%) y 76 por infradosis (34,1%). Se exponen los datos en

la tabla V.

Discusión

Los fármacos estudiados, y sus dosis, son de uso habitual en otras áreas de hospitalización diferentes a la UCIP y por tanto no deberían suponer un reto para los médicos del servicio.

Tras la elaboración del protocolo conjunto, y la divulgación del mismo en dos cursos intrahospitalarios, hemos observado que las dosis prescritas siguen siendo inadecuadas y prácticamente no han variado a lo largo de los tres años en estudio. No observamos diferencias significativas en la forma de prescribir entre los periodos previos y posteriores a julio de 2017.

Con respecto al paracetamol, un fármaco que por su frecuencia de uso no debería generar dudas a la hora de calcular sus dosis intravenosas, hemos encontrado una tendencia a supradosificar en pacientes menores de diez kilos (92,5%). Error que probablemente provenga de la diferencia entre la dosis en su fórmula intravenosa y la oral para este grupo de pacientes. No observamos mejoría significativa en los porcentajes entre dosis correcta o incorrecta en los diferentes años, aunque la serie es pequeña.

Sin embargo, en cuanto a la prescripción de paracetamol en mayores de 10 kilos el error más común es la infradosis. En este caso, no encontramos una razón lógica fuera del error humano, ya que todas las bases de datos de fármacos consultadas recomiendan

Tabla IV. Prescripción de metamizol en bolos. Se consideró "correcta" si la prescripción se hizo entre 20 a 30 mg/kg cada 6 horas

Dosis prescrita	2016 n (%)	2017 n (%)	2018 n (%)	Total n (%)
Infradosis	7(36,8)	4 (12,5)	5(27,8)	16(23,19)
Correcto	12(63,2)	28(87,5)	13(72,2)	53(76,81)

Tabla V. Resultados totales de los dos grupos de prescripción: paracetamol y metamizol

Dosis prescrita	n	%	%
Supradosis	51	22,9	57
Infradosis	76	34,1	
Correcta	96	43	

la dosis de 60 mg/kg/día⁷⁻⁹.

Con respecto al metamizol, no hemos tenido prescripciones en supradosis en ninguna de las 101 revisadas. Sin embargo en este grupo de fármacos si existe una clara tendencia a infradosificar, lo cual tratándose de pacientes postquirúrgicos, con alto riesgo de sufrir dolor, no deja de ser paradójico. La variabilidad de dosificación recomendada para algunos fármacos por las diferentes organizaciones internacionales y nacionales genera un espacio de "tierra de nadie" donde el clínico tiene que moverse valorando la clásica balanza del riesgo-beneficio.

Con independencia de las características de cada fármaco para facilitar la comisión de un error de prescripción, lo cierto es que la revisión de los resultados totales arroja cifras preocupantes. Así, más de la mitad de las prescripciones de fármacos de uso común en pediatría se salen de los márgenes protocolizados en nuestra unidad. Por un lado la falta de recomendaciones de prescripción en pediatría de fármacos de uso habitual genera un espacio de inseguridad que predispone a infradosificar por miedo a efectos adversos; por el otro creemos que hay pocos filtros de seguridad que revisen las dosis prescritas por el médico antes de que lleguen al paciente.

Conclusiones

Los errores en la prescripción médica sigue siendo el incidente más frecuente en lo que a atención sanitaria se refiere. De hecho, la mayoría de los programas de historia clínica digital incorporan un cálculo automático de la dosis por kilogramo, lo que representa un filtro de seguridad extra para la identificación de fallos en la administración farmacológica. En nuestro caso, en la historia clínica digital no aparece dicho filtro, lo que contribuye a que estos errores no se detecten antes de llegar al paciente.

Los documentos de consulta de dosis farmacológicas son un arma importante en la estrategia de seguridad del paciente a la hora de prescribir, pero no aportan sistemas filtro de seguridad que disparen alarmas ante una mala interpretación de sus recomendaciones. Nosotros consideramos importante la elaboración de sistemas informáticos que ajusten al peso, o la superficie corporal del paciente, el cálculo de la dosis final a administrar, con el fin de reducir o eliminar errores de prescrip-

ción médica asociados al cálculo de la dosis.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T et al. Guidelines on the Management of Postoperative Pain. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain* 2016; 17:131-157
2. Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Good practice in postoperative and procedural pain management, 2nd edition. *Paediatr Anaesth* 2012; 22 Suppl 1:1-79
3. Fernández F, Moralo S (Grupo de Sedoanalgesia de la SECIP). Sedoanalgesia en UCIP. Disponible en: <http://n.secip.com/wp-content/uploads/2018/06/Sedoanalgesia-en-UCIP.pdf>
4. Polanco-García M, García-Lopez J, Fàbregas N, Meissner W, Puig MM. Postoperative Pain Management in Spanish Hospitals: A Cohort Study Using the PAIN-OUT Registry. *J Pain* 2017; 18:1237-1252
5. Estrategia de seguridad del paciente del Sistema Nacional de Salud. Período 2015-2020. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad. Madrid, 2015. Disponible en: <https://www.seguridaddel-paciente.es/resources/documentos/2015/Estrategia%20Seguridad%20del%20Paciente%202015-2020.pdf>
6. Estudio nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización. ENEAS 2005. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad. Madrid, 2015. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/opsc_sp2.pdf
7. Paracetamol de administración intravenosa (IV): casos de errores de dosificación. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad. Madrid, 2012. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_05-2012.pdf
8. Paracetamol (Acetaminofen). Comité de Medicamentos. Asociación Española de Pediatría. Disponible en: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Paracetamol.pdf>

9. Paracetamol. Vademecum español. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-paracetamol-n02be01>
10. Fieler M, Eich C, Becke K, Badelt G, Leimkühler K, Messroghli L et al. Metamizole for postoperative pain therapy in 1177 children. A prospective, multicentre, observational, postauthorisation safety study. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32:839–843
11. de Leeuw TG, Dirckx M, Gonzalez Candel A, Scoones GP, Huygen FJ, de Wildt SN: The use of dipyron (metamizol) as an analgesic in children: What is the evidence? A review. *Paediatr Anaesth* 2018; 28:309
12. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60:821–829

